

Erfelijke darmkanker

Inhoudsopgave

Erfelijke darmkanker	1
Inhoudsopgave	2
Erfelijke darmkanker - Algemeen	8
Uitgangsvraag	8
Referenties	8
Overwegingen	8
Bijlage	15
Poliklinieken	15
Erfelijke darmkanker - Incidentie en risico's	17
Uitgangsvraag	17
Overwegingen	17
Lynch syndroom (incidentie en risico)	24
Uitgangsvraag	24
Aanbeveling	24
Conclusies	24
Samenvatting literatuur	25
DNA mismatch repair gen	26
Referenties	26
Overwegingen	27
Notitie	34
GI najaar 2007	34
Familiair CRC (Incidentie en risico)	35
Uitgangsvraag	35
Aanbeveling	35
Conclusies	35
Samenvatting literatuur	35
Referenties	36
Overwegingen	36
Notitie	46
GI najaar 2007	46
Adenomateuze polyposis (Incidentie en risico)	47
Uitgangsvraag	47
Aanbeveling	47
Conclusies	47
Samenvatting literatuur	47
Referenties	47
Overwegingen	47
Erfelijke darmkanker - Kenmerken en verwijscriteria	54
Uitgangsvraag	54
Overwegingen	54
Lynch syndroom (kenmerken en verwijzing)	61
Uitgangsvraag	61
Aanbeveling	61
Conclusies	62
Samenvatting literatuur	62
Referenties	66
Overwegingen	67
Notitie	68
GI najaar 2007	68
Familiair CRC (kenmerken en verwijzing)	69

Uitgangsvraag	69
Aanbeveling	69
Overwegingen	69
Adenomeuze polyposis (kenmerken-verwijzing)	70
Uitgangsvraag	70
Aanbeveling	70
Conclusies	71
Samenvatting literatuur	72
Referenties	76
Overwegingen	77
Notitie	85
GI najaar 2007	85
Erfelijke darmkanker - Laboratoriumonderzoek Lynch Syndroom	86
Uitgangsvraag	86
Overwegingen	86
Diagnostische tests Lynch syndroom	93
Uitgangsvraag	93
Aanbeveling	93
Conclusies	94
Samenvatting literatuur	94
Referenties	95
Overwegingen	96
Notitie	103
GI najaar 2007	103
Restrisico op mutatie Lynch syndroom	104
Uitgangsvraag	104
Aanbeveling	104
Conclusies	104
Samenvatting literatuur	104
Referenties	105
Overwegingen	105
Notitie	113
GI najaar 2007	113
Laboratoriumsetting Lynch syndroom	114
Uitgangsvraag	114
Aanbeveling	114
Overwegingen	114
Erfelijke darmkanker - Lynch syndroom Surveillance	121
Uitgangsvraag	121
Overwegingen	121
Start en interval colonoscopische surveillance Lynch Syndroom	128
Uitgangsvraag	128
Aanbeveling	128
Conclusies	128
Samenvatting literatuur	128
Referenties	129
Overwegingen	130
Notitie	137
GI najaar 2007	137
Vorbereiding colonoscopie (lynch syndroom)	138
Uitgangsvraag	138
Aanbeveling	138

Conclusies	138
Samenvatting literatuur	138
Referenties	139
Overwegingen	140
Notitie	147
GI najaar 2007	147
Compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom	148
Uitgangsvraag	148
Aanbeveling	148
Conclusies	148
Samenvatting literatuur	148
Referenties	149
Overwegingen	149
Notitie	157
GI najaar 2007	157
Gynaecologische surveillance Lynch syndroom	158
Uitgangsvraag	158
Aanbeveling	158
Conclusies	158
Samenvatting literatuur	158
Referenties	158
Overwegingen	159
Notitie	167
GI najaar 2007	167
Erfelijke darmkanker - Familiair CRC surveillance	168
Uitgangsvraag	168
Overwegingen	168
Start en interval colonoscopische surveillance Familiair CRC	175
Uitgangsvraag	175
Aanbeveling	175
Conclusies	175
Samenvatting literatuur	175
Referenties	177
Overwegingen	177
Notitie	189
GI najaar 2007	189
Vorbereiding colonoscopie bij Familiair RCR	190
Uitgangsvraag	190
Aanbeveling	190
Overwegingen	190
Compliance met colonoscopische surveillance voor Familiair CRC	197
Uitgangsvraag	197
Aanbeveling	197
Samenvatting literatuur	197
Overwegingen	197
Erfelijke darmkanker - Adenomeuze polyposis surveillance	204
Uitgangsvraag	204
Aanbeveling	204
Overwegingen	204
Vorbereiding endoscopie Adenomeuze polyposis	211
Uitgangsvraag	211
Aanbeveling	211

Overwegingen	211
Compliance met endoscopische surveillance Adenomateuze polyposis	218
Uitgangsvraag	218
Aanbeveling	218
Samenvatting literatuur	218
Overwegingen	218
Surveillance - Duodenum	225
Uitgangsvraag	225
Overwegingen	225
Erfelijke darmkanker - Behandeling Lynch syndroom	232
Uitgangsvraag	232
Overwegingen	232
Erfelijke darmkanker - Colectomie	239
Uitgangsvraag	239
Aanbeveling	239
Conclusies	239
Samenvatting literatuur	239
Referenties	239
Overwegingen	239
Notitie	247
GI najaar 2007	247
Erfelijke darmkanker - Chemopreventie	248
Uitgangsvraag	248
Overwegingen	248
Erfelijke darmkanker - Behandeling Familiair CRC	255
Uitgangsvraag	255
Conclusies	255
Samenvatting literatuur	255
Overwegingen	255
Erfelijke darmkanker - Behandeling Adenomateuze polyposis	262
Uitgangsvraag	262
Overwegingen	262
Erfelijke darmkanker - Colon en rectum	269
Uitgangsvraag	269
Aanbeveling	269
Conclusies	269
Samenvatting literatuur	271
Referenties	273
Overwegingen	274
Notitie	282
GI najaar 2007	282
Erfelijke darmkanker - Duodenum	283
Uitgangsvraag	283
Aanbeveling	283
Conclusies	284
Samenvatting literatuur	284
Referenties	287
Overwegingen	288
Notitie	295
GI najaar 2007	295
Erfelijke darmkanker - Desmoidtumoren	296

Uitgangsvraag	296
Aanbeveling	296
Conclusies	297
Samenvatting literatuur	297
Referenties	298
Overwegingen	299
Notitie	306
Gl najaar 2007	306
Erfelijke darmkanker - Taakverdeling en organisatie	307
Uitgangsvraag	307
Overwegingen	307
Erfelijke darmkanker - Verwijzing	314
Uitgangsvraag	314
Aanbeveling	314
Conclusies	314
Samenvatting literatuur	314
Referenties	315
Overwegingen	316
Notitie	324
Gl najaar 2007	324
Erfelijke darmkanker - Laboratoriumsetting	325
Uitgangsvraag	325
Aanbeveling	325
Conclusies	325
Samenvatting literatuur	325
Referenties	325
Overwegingen	325
Notitie	333
Gl najaar 2007	333
Erfelijke darmkanker - Instellingen	334
Uitgangsvraag	334
Aanbeveling	334
Conclusies	334
Samenvatting literatuur	335
Referenties	335
Overwegingen	336
Notitie	343
Gl najaar 2007	343
Erfelijke darmkanker - Adressen	344
Uitgangsvraag	344
Aanbeveling	344
Overwegingen	345
Erfelijke darmkanker - Psychosociale zorg en voorlichting	352
Uitgangsvraag	352
Overwegingen	352
Erfelijke darmkanker - Erfelijkheidsadvisering	359
Uitgangsvraag	359
Aanbeveling	359
Conclusies	359
Samenvatting literatuur	359
Referenties	361
Overwegingen	362

Notitie	369
Gl najaar 2007	369
Erfelijke darmkanker - Risicocommunicatie	370
Uitgangsvraag	370
Aanbeveling	370
Samenvatting literatuur	370
Referenties	370
Overwegingen	370
Erfelijke darmkanker - At-risk familieleden	377
Uitgangsvraag	377
Aanbeveling	377
Conclusies	377
Samenvatting literatuur	377
Referenties	377
Overwegingen	378
Notitie	385
Gl najaar 2007	385
Erfelijke darmkanker - Kinderen met polyposis	386
Uitgangsvraag	386
Aanbeveling	386
Conclusies	386
Samenvatting literatuur	386
Referenties	387
Overwegingen	387
Notitie	394
Gl najaar 2007	394
Erfelijke darmkanker - Kinderwens en zwangerschap	395
Uitgangsvraag	395
Aanbeveling	395
Conclusies	395
Samenvatting literatuur	395
Referenties	396
Overwegingen	396
Notitie	403
Gl najaar 2007	403
Erfelijke darmkanker - Maatschappelijke gevolgen	404
Uitgangsvraag	404
Aanbeveling	404
Conclusies	404
Samenvatting literatuur	404
Referenties	405
Overwegingen	405
Notitie	412
Gl najaar 2007	412

Erfelijke darmkanker - Algemeen

Uitgangsvraag

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage [Poliklinieken](#)), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Referenties

- 1 - Oosterwijk JC, Ausems MGEM. Trends binnen de klinische genetica. Gebruik van erfelijkheidsonderzoek in de patiëntenzorg neemt toe. Med Contact 2005;60:1880-3.
- 2 - van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ et al. red. Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Een Leidraad voor de Praktijk. Bohn, Stafleu, Van Loghum, Houten, 2004.
- 3 - Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2005.
- 4 - Nagengast FM, Kaandorp CJE. Herziene CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie'. [Ned Tijdschr Geneeskd. 2001;145:2022-5.](#)

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

[Oncogenetica en multidisciplinaire zorg](#)

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een

aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Bijlage

Poliklinieken

Poliklinieken Familiaire/Erfelijke Tumoren en Poliklinieken Maag-darm-leverziekten-erfelijke tumoren		
Centrum	Telefoon- en faxnummers e-mail adressen	Bezoekadres, postadres, website
Amsterdam AMC	Klinische genetica tel (020) 56 65 281/8726 fax (020) 6918 626 Polikliniek Familiaire darmtumoren: t (020) 56 687 47 (verwijzers) t (020) 5663005 (patiënten) f (020) 69 17 033 FAP-polikliniek	Meibergdreef 9 1105 AZ Amsterdam Postbus 22660 1100 DD Amsterdam http://www.amc.nl/
Amsterdam NKI-AVL	Polikliniek Familiaire Tumoren t (020) 51 27 829 f (020) 51 27 832	Plesmanlaan 121 1066 CX Amsterdam Postbus 90203 1006 BE Amsterdam http://www.nki.nl/
Amsterdam VUmc	Klinische genetica: t (020) 44 40 150 f (020) 44 40 769 bklingen@vumc.nl	De Boelelaan 1117 1081 HV Amsterdam Postbus 7057 1007 MB Amsterdam www.vumc.nl/cft
Groningen UMCG	Klinische genetica t (050) 36 17 229 f (050) 36 17 231	Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen Postbus 30001 9700 RB Groningen http://www.rug.nl/umcg/index
Leiden LUMC	Klinische genetica: t (071) 52 68 033 f (071) 52 66 749 Secretariaat.kg@lumc.nl	Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden Postbus 9600 2300 RC Leiden www.lumc.nl/klingen
Nijmegen UMCN	Klinische genetica: t (024) 36 13 946 f (024) 36 68 753 PFT@antrg.umcn.nl Polikliniek Familiaire Tumoren t (024) 36 16 501	Geert Grooteplein 8 6525 GA Nijmegen Afdeling MDL-ziekten 455 Postbus 9101 6500 HB Nijmegen http://www.umcnhumangenetics.nl/ (patiënt/poliklinieken/familiaire tumoren/familiare tumoren)
Rotterdam Erasmus MC	Klinische genetica t (010) 70 43 382 t (010) 70 43 197 t (010) 70 36 912 Polikliniek Erfelijke Darmkanker t (010) 46 33 131 t (010) 46 33 282	Westzeedijk 112-114 3016 AH Rotterdam http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/?lang=nl
Utrecht UMCU	Klinische genetica t (030) 25 03 800 f (030) 25 03 801 erfadv@umcutrecht.nl	Lundlaan 6 3584 EA Utrecht Postbus 85090 3508 AB Utrecht http://www.genen.utrechtmc.nl/
Maastricht AZM	Klinische genetica t (043) 38 75 855 f (043) 38 75 800	P. Debyelaan 25 6229 HX Maastricht Postbus 5800 6202 AZ Maastricht http://www.genetica.azm.nl/

Overige adressen	Contactgegevens en nadere informatie
Breed Platform Verzekerden en Werk	Helpdesk 0900-4800300 helpdesk@bpv.nl http://www.bpv.nl/
Erfocentrum	Vredehofstraat 31, 3761 HA Soestdijk t (035) 60 34 0 4 0 erfocentrum@erfocentrum.nl http://www.erfocentrum.nl/
KWF Kankerbestrijding	Delflandlaan 17, 1062 EA Amsterdam ostbus 75508, 1017 AM Amsterdam Infolijn: 0800-0226622
Nederlands Genootschap van Maag-Darm- Leverartsen	http://www.mdl.nl/
Patiëntenvereniging: Polyposis contactgroep	Sweelinckhof 21 2742 CB Waddinxveen t (0182) 613949 info@polyposis.nl www.kankerpatient.nl/ppc
Patiëntenvereniging: Vereniging HNPCC	p/a NFK Postbus 8152, 3503 RD Utrecht t 0800- 0 2 2 6 6 2 2 info@hnpcc.nfkpv.nl www.kankerpatient.nl/hnpcc
Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren	Poortgebouw Zuid, Rijnsburgerweg 10 2333 AA Leiden t (071) 52 62 687 f (071) 52 12 137 stoet@xs4all.nl http://www.stoet.nl/
Vereniging Integrale Kankercentra	Gebouw Trindenborch, 3 ^e etage Catharijnesingel 55, Utrecht Postbus 19001, 3501 DA Utrecht t (030) 23 43 780 http://www.ikcnet.nl/
Vereniging Klinische Genetica Nederland	Secretariaat p/a dr. F. Petrij, secretaris Afdeling klinische Genetica, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam t (010) 46 36 918 f (010) 43 60 146 Bestuur@vkgn.org http://www.vkgn.org/
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties	Vredehofstraat 31, 3761 HA Soestdijk t (035) 60 34 040 f (035) 60 27 440 vsop@vsop.nl

Erfelijke darmkanker - Incidentie en risico's

Uitgangsvraag

Deze module is onderverdeeld in submodules met de drie hoofdziektebeelden:

- Lynch syndroom,
- Familiair colorectaal carcinoom en
- Adenomateuze polyposis

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van

genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC),

familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Lynch syndroom (incidentie en risico)

Uitgangsvraag

Beschrijving van de incidentie van en risico's bij patiënten met Lynch syndroom bij de Nederlandse bevolking?

Aanbeveling

Gebruik van risicogetallen hebben de voorkeur boven het (alleen) gebruiken van risicocategorieën (laag, matig, hoog), bij voorlichting over het risico op kanker.

Absolute risicocijfers hebben de voorkeur 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 dient als kans voor een groep individuen te worden verwoord en niet als kans voor een individuele patiënt.

Voor de risico's op Lynch syndroom zijn enigszins vereenvoudigde risicogetallen nodig, die recht doen aan bovengenoemde literatuurgegevens, en die zich goed lenen voor risicocommunicatie in de praktijk. Een voorstel voor deze getallen is hieronder weergegeven (zie tabel). Hierin is meegewogen, dat de verschillen in kankerrisico's voor respectievelijk *MLH1*, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers nog onvoldoende duidelijk is, om hierop verschillend beleid te baseren.

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% * #
Baarmoederkanker (endometriumcarcinoom)	25-70% #
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 afhankelijk van het al dan niet voorkomen van deze tumoren in de betreffende familie.

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^{ste} levensjaar colorectaal carcinoom te ontwikkelen. De kans is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen. De leeftijd bij diagnose ligt gemiddeld tussen 41-54 jaar jaar.

Niveau 2: B Quehenberger 2005 (2); Vasen 1996 (10); Plaschke 2004 (8); Aarnio 1999 (11); Vasen 2001 (9); Hendriks 2004 (6); C Hampel 2005 (12); Dunlop 1997 (13)

Vrouwelijke dragers van een mutatie in één van de MMR-genen *MLH1*, *MSH2* of *MSH6* hebben een kans van 25-70% om voor het 70^{ste} levensjaar endometriumcarcinoom te ontwikkelen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose ligt tussen de 54 en 59 jaar.

Niveau 2: B Quehenberger 2005 (2); Vasen 1996 (10); Aarnio 1999 (11); Vasen 2001 (9); Hendriks 2004 (6); C Dunlop 1997 (13), Hampel 2005 (12)

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 (6); C Buttin 2004 (7); Plaschke 2004 (8); Vasen 2001 (9)

Dragers van een kiembaanmutatie in één van de MMR-genen hebben tot het 70^{ste} levensjaar een kans van meer dan 10-25% op andere tumoren dan colorectaal of endometriumcarcinoom. Tot de betreffende tumorlocaties 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 (2); Vasen 1996 (10); Hampel 2005 (12); Aarnio 1999 (11); Vasen 2001 (9)

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. Deze 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.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Dragers van een mutatie in één van de MMR-genen in grotere families die niet aan de Amsterdam criteria voldoen, d.w.z. 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 (2); Carayol 2002 (3)

Samenvatting literatuur

Risico-berekeningen

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 (1). 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 [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 mutatie dragers, geëxtrapoleerd op basis van de resultaten uit die geselecteerde families, zouden daarom overschat kunnen zijn. Risico's op kanker berekend voor groepen mutatie dragers waaruit de indexpatiënt (proband) is weggelaten en voor groepen mutatie dragers 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 (2). Deze situatie is te vergelijken met hetgeen is waargenomen bij de risicoschattingen voor *BRCA1*- en *BRCA2*-genmutatie dragers (3) (4).

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 inclusie criterium is gebruikt.

Genmutatie dragers

Bij voorkeur zouden de risico's op kanker dan ook berekend moeten worden op basis van een cohort van bewezen genmutatie dragers. Voor het huidige 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-genmutatie dragers wordt vaak of uitgedrukt als relatief risico dan wel als cumulatief risico. Het relatieve risico (RR) geeft de kans op kanker voor mutatie dragers 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 mutatie dragers van 65% bij een leeftijd van 70 jaar betekent dus, dat 65% van de dragers voor hun 70^{ste} 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 (5). 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 ([zie overwegingen](#)).

De tabel geeft een samenvatting van de in de literatuur gevonden cumulatieve risico's op tumoren bij Lynch syndroom, berekend tot het 70^{ste} levensjaar. Cumulatieve risico's voor kortere tijdsintervallen zijn nog niet beschikbaar. Er zijn nog geen getallen bekend voor kansen op kanker geassocieerd met *PMS2*-kiembaanmutaties. De precieze kansen op huidtumoren bij de Muir-Torre variant van Lynch syndroom zijn niet bekend.

Cumulatieve risico's op tumoren bij Lynch syndroom tot het 70 ^{ste} levensjaar						
Type tumor*	DNA mismatch repair gen					
	<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i>		<i>MSH6</i> **	
	m	v	m	v	m	v
Colorectaal	22-65%	18-54%	30-73%	25-54%	60-70%	30-40%
Endometrium		25-65%		22-61%		60-70%
Dunne darm		7%		4%		Niet bekend
Maag		2%		4%		Niet bekend
Ovarium		3%		10%		<10-28%
Nierbekken/ureter		1%		12%		Niet bekend
Hersenen		Niet bekend		1%		Niet bekend

* van enkele tumoren (o.a. borstkanker, prostaatcancer, blaascancer, sarcomen en lymfomen) is aan de hand van casuïstiek gesuggereerd dat MMR-deficiëntie bijgedragen heeft aan het ontstaan van deze tumoren. Er is tot nu toe echter geen bewijs dat er voor individuen met aanleg voor Lynch syndroom een duidelijk verhoogde kans bestaat op het krijgen van genoemde tumoren

** *MSH6*: dit betreft geselecteerde families waardoor de risico's kunnen zijn overschat. Het onderzoek van Quehenberger dat voor dergelijke selectie compenseerde, analyseerde niet de tumorkansen voor *MSH6*-mutaties, maar alleen de tumorkansen voor *MLH1*- en *MSH2*-mutaties en kwam voor deze twee genen uit op de in de tabel genoemde (relatief lage) ondergrenzen (2).

De gemiddelde leeftijden bij het stellen van de diagnose colorectaal carcinoom is gemiddeld 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 (6) (7) (8) (9).

Referenties

- 1 - Watson P, Lynch HT. Cancer risk in mismatch repair gene mutation carriers. [Fam Cancer 2001;1:57-60](#).
- 2 - 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](#).
- 3 - 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](#).
- 4 - Begg CB. On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. [J Natl Cancer Inst 2002;94:1221-6](#).
- 5 - 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](#).
- 6 - 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](#).
- 7 - 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](#).
- 8 - 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](#).
- 9 - 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](#).
- 10 - 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.](#)

11 - 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.](#)

12 - 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.](#)

13 - 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.](#)

14 - Signalerings Commissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. KWF Kankerbestrijding 2004.

15 - Grimes DA, Snively GR. Patients' understanding of medical risks: implication for genetic counselling. [Obstet. Gynaecol. 1999;93:910-4.](#)

16 - Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. [BMJ 2003; 327:741-4.](#)

17 - 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.](#)

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-gen mutatie 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 modificeren. Dit onderwerp kent nog geen klinische toepassing. Voor sporadisch colorectaal carcinoom zijn verschillende factoren bekend die het risico op kanker verhogen, zoals overgewicht, alcoholgebruik, consumptie van rood vlees en roken. Calcium en aspirine lijken het risico op colorectaal carcinoom te verlagen (14). Het is nog onbekend of deze of andere omgevingsfactoren ook een rol spelen bij de kans op met Lynch syndroom geassocieerde kanker.

Risicocommunicatie

De communicatie over bovengenoemde 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 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 (15) (16).

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 situatie als die van patiënt er 30 de betreffende aandoening krijgen (16). 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 (16). 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 (16).

Grimes liet zien dat ook verwarring ontstaat, als bij vergelijking van risico's verschillende noemers worden gebruikt (15). 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 (17), 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. In de praktijk blijkt dat in voorlichtingsbrochures over erfelijke darmkanker verschillende formuleringen voor het risico op kanker worden gehanteerd.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn

een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde

terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiou	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnenatabase.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Familiair CRC (Incidentie en risico)

Uitgangsvraag

Wat is het risico op colorectaal carcinoom bij familiair colorectaal carcinoom?

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om bij familiair CRC bij bepaling van en voorlichting over het risico op CRC gebruik te maken van het lifetime risico en het 10-jaars cumulatieve risico. Het is van belang dat deze getallen beoordeeld worden met kennis van risicovoorlichting, 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.

Conclusies

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

Niveau 2: B Johns 2001 (9); Baglietto 2006 (7); Butterworth 2006 (8)

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

Niveau 2: B Johns 2001 (9); Baglietto 2006 (7); Butterworth 2006 (8)

Samenvatting literatuur

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 (1).

In een groot Amerikaans cohort van 119.116 gezonde individuen met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar had 9,8% van de deelnemers tenminste één eerstegraads familielid met CRC (2). In een Nederlands vragenlijstonderzoek onder 5072 inwoners van Coevorden had 11% van de deelnemers zonder CRC één of meer eerstegraads familieleden met CRC (3).

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. Derhalve 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 (4) (5) (6). 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 hiervoor uiteengezet werden, gekozen voor absolute risico's voor risicovoorlichting en bepaling van het beleid.

In meer dan 50 studies is onderzocht of CRC vaker voorkomt bij familieleden van patiënten met CRC, in vergelijking met de verwachte frequentie in de algemene bevolking. De risico's op CRC voor gezonde individuen bleken over het algemeen afhankelijk van de leeftijd van diagnose van het CRC in de familie, de familierelatie tussen het gezonde familielid en het betreffende aangedane familielid en het aantal patiënten in de familie.

De risicoschattingen op basis van de meta-analyses van Baglietto, Johns en Butterworth betreffen schattingen voor een individu met een positieve familie-anamnese voor CRC, dus alle familiale CRC inclusief Lynch syndroom, FAP en andere erfelijke darmkankersyndromen (7) (8) (9).

Alle 27 studies geanalyseerd in de meta-analyse van Johns komen terug in de meta-analyse van Butterworth en 18 studies van de in totaal 27 studies komen terug in de meta-analyse van Baglietto. 17 van de 42 studies worden alleen vermeld in de meta-analyse van Butterworth, 9 van de in totaal 33 studies worden alleen vermeld in de meta-analyse van Baglietto.

De schattingen van de verschillende meta-analyses liggen dicht bij elkaar, ondanks het feit dat het aantal studies in de meta-analyses verschilt. Individen met minimaal één eerstegraads familielid met CRC hebben een meer dan 2 keer verhoogd risico op CRC. Het risico neemt toe naarmate er meer aangedane familieleden zijn en is ook iets hoger als het aangedane familielid een broer of zuster is dan als het een ouder betreft. Het risico op familiair CRC is duidelijk geassocieerd met de leeftijd waarop de diagnose CRC in de familie is gesteld (8).

Enkele studies hebben getracht schattingen over het risico op CRC te genereren na uitsluiting van families met Lynch syndroom of FAP (10)

(11) (12) (13) (14). Deze studies vonden ongeveer dezelfde risicoverhoging (RR=2) als in de meta-analyses. In een recente studie onderzocht Lindor het risico op verschillende tumoren voor HNPCC families (families, die voldeden aan de Amsterdam-I criteria) met en zonder mismatch repair (MMR) deficiëntie (15). De gevonden risico's waren lager in families zonder MMR-deficiëntie dan in families met MMR-deficiëntie. In de families zonder MMR-deficiëntie was alleen het risico op colorectale carcinomen verhoogd (Standardized Incidence Ratio 2.3; 95% CI 1.7-3.0, versus SIR 6.1; 95% CI 5.2-7.2 in de groep met MMR-deficiëntie). Het risico op andere tumoren zoals endometriumcarcinoom was niet verhoogd.

Er zijn weinig studies die gegevens rapporteren over het risico op CRC voor individuen met een tweedegraads familielid met CRC. Butterworth geeft op basis van een vijftal studies een relatief risico van 1.73 (95% CI 1.02-2.94) als CRC voorkomt bij één of meer tweedegraads familieleden (8). CRC bij tenminste één tweedegraads familielid zal leiden tot circa 1-2% verhoging van de cumulatieve incidentie.

Referenties

- 1 - Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. [N Engl J Med. 2003;348:919-32.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000 Sep;119:837-53.
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. [Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - 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.](#)
- 13 - 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.](#)
- 14 - 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.](#)
- 15 - 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.](#)
- 16 - 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>.

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 daarentegen 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^{ste} levensjaar een tumor zal ontwikkelen. Voor counseling van adviesvragers zijn, naast gegevens over het lifetime risico, 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 (8). 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 risico op kanker en het 10 jaar absolute risico voor mensen met een eerstegraads familielid met CRC (7). De jongste leeftijd van diagnose wordt hierbij gebruikt (tabellen 1, 2 en 3). De getallen uit tabel 3 moeten beoordeeld worden met kennis van risicovoorkoming 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 [lynch syndroom overwegingen](#).

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 jr	2
1 eerstegraads familielid < 50 jr	3
1 eerstegraads familielid 50-70 jr én ≥ 1 tweedegraads familielid < 70 jr*	3
≥ 2 eerstegraads familieleden 50-70 jr	4
≥ 2 eerstegraads familieleden waarvan 1 < 50 jr	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 (8)

eerstegraads familieleden	jongste leeftijd aangedane familielid	leeftijd individu				
		<40 jr	40-49 jr	50-59 jr	60-69 jr	70+
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
Cumulatieve risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en naar voorkomen van CRC bij eerstegraads verwanten (1 of ≥ 2; leeftijd jongste familielid met CRC)

De relatieve risico's uit tabel 3 werden gecombineerd met kankerincidentiecijfers met het DevCan programma (16)

		Periode	Leeftijd van het individu			
			40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
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%
	≥ 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 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 (16). Hierbij zijn enkele aannames gemaakt:

- de leeftijdseffecten zijn hetzelfde voor individuen met 1 als voor individuen met ≥ 2 aangedane eerstegraads verwanten,
- een positieve familie-anamnese 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 (7) 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 onderstaande figuur is een voorbeeld weergegeven voor het levenslange risico op CRC voor een gezond individu van 40 jaar bij familiair voorkomen van colorectaal carcinoom:

Levenslang risico CRC bij familiair voorkomen



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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

[Herziening](#)

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek,

behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPPC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

ZoekverantwoordingWetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Adenomateuze polyposis (Incidentie en risico)

Uitgangsvraag

Beschrijving van de incidentie van en risico's bij patiënten met adenomateuze polyposis bij de Nederlandse bevolking?

Aanbeveling

Zie hoofdstuk [diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria](#).

Conclusies

Zie hoofdstuk [diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria](#).

Samenvatting literatuur

Adenomateuze polyposis komt voor bij 1 op de ongeveer 10.000 personen en heeft een penetrantie van bijna 100% (1). FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (APC) gen (2).

Indien onbehandeld leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom (CRC) op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Tevens hebben deze patiënten een verhoogd risico op tumoren in andere organen. Zie verder hoofdstuk [diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria](#).

Referenties

1 - Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. [Cancer 1974;34:850-7](#).

2 - 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](#).

Overwegingen

Zie hoofdstuk [diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria](#).

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden

herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialisten van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Kenmerken en verwijscriteria

Uitgangsvraag

Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met familiale en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?

Deze module is onderverdeeld in submodules met de drie hoofdziektebeelden:

- Lynch syndroom,
- Familiair colorectaal carcinoom en
- Adenomeuze polyposis

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het

multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma carcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Lynch syndroom (kenmerken en verwijzing)

Uitgangsvraag

Wat zijn de kenmerken en verwijscriteria voor Lynch syndroom?

Aanbeveling

LYNCH SYNDROOM EN FAMILIAIR COLORECTAAL CARCINOOM (NON-POLYPOSIS)

Informereren patiënt over MSI analyse

De behandelend chirurg, maag-darm-leverarts of gynaecoloog dient, bij het insturen van materiaal voor pathologisch onderzoek, de patiënt met darm- of endometriumkanker 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.

MSI criteria voor een nieuwe CRC patiënt

Het is zinvol wanneer MSI analyse door de patholoog wordt aangevraagd op nieuw gediagnosticeerde tumoren die voldoen aan één van de volgende criteria:

- CRC of endometriumcarcinoom onder de 50 jaar
- tweede CRC onder de 70 jaar
- CRC onder de 70 jaar met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een andere met Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en adenoom of carcinoom van de talgklieren)

Voor het aanvragen van MSI op basis van de familiegegevens is verwijzing naar een klinisch geneticus geïndiceerd. In deze gevallen zal MSI-analyse worden geïnitieerd op basis van de Bethesda criteria (zie {bijlage 5}).

Standaard teksten rapportage MSI-test uitslag

Voor het rapporteren van de MSI uitslag door de patholoog worden bij voorkeur onderstaande teksten gebruikt:

Een positieve MSI-uitslag maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de mismatch repair waarschijnlijk en is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

Een negatieve MSI-uitslag betekent dat de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) zeer klein is. Desondanks kan er reden zijn verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen wanneer de familie anamnese hier aanleiding toe geeft of wanneer er sprake is van polyposis.

Verwijscriteria voor erfelijkheidsonderzoek naar erfelijk CRC (non-polyposis) door een klinisch geneticus.

1. **Gezond persoon of een persoon met een MSI-negatieve CRC** met in de familie-anamnese één van de volgende kenmerken:

- eerstegraads familielid met colorectaal carcinoom of baarmoederkanker (endometriumcarcinoom) < 50 jaar, indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen.
- drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (zoals van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en de talgklieren) alle < 70 jaar
- mutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.

2. **Patiënt met colorectaal carcinoom die voldoet aan één van de volgende criteria:**

- < 50 jaar
- een eerstegraads familielid met CRC of een Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en een adenoom of carcinoom van de talgklieren), bij één van beiden vastgesteld < 50 jaar.
- een tweede CRC (bij dezelfde patiënt) < 70 jaar.
- de combinatie van CRC en een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (gelijktijdig of na elkaar) < 70 jaar.
- twee of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, bij allen < 70 jaar.

3. Patiënt met een **adenoom in het colon** met hooggradige dysplasie < 40 jaar

4. Patiënt met een **baarmoederkanker** (endometriumcarcinoom) < 50 jaar.

Overleg met een klinisch geneticus is gewenst, indien niet aan de verwijscriteria wordt voldaan, maar er toch grote angst voor erfelijke kanker bestaat bij adviesvrager of zorg hierover bij de verwijzer.

Verwijscriteria voor surveillance c.q. periodieke colonoscopie vanaf 45 jaar 1x per 6 jaar (zie ook [hoofdstuk surveillance](#))

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**.
3. Personen met een eerstegraads familielid met CRC tussen de 50-70 jaar en een tweedegraads familielid met CRC onder de 70 jaar
4. Personen met een eerstegraad familielid met een MSI-negatieve CRC < 50 jaar.

Let op:

- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij hen dient één colonoscopie op 65 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt.
- 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.

Conclusies

LYNCH SYNDROOM EN FAMILIAIR COLORECTAAL CARCINOOM (NON-POLYPOSIS)

Een verhoogde kans op Lynch syndroom kan worden vastgesteld op basis van Amsterdam-criteria-positieve familiegegevens en/of op basis van de aanwezigheid van microsatelliet instabiliteit in het DNA van het colorectaal carcinoom (CRC).

Niveau 3: C Kievit 2005 (11); D American Gastroenterological Association medical position statement 2001 (13)

De diagnose erfelijke CRC (non-polyposis) kan op basis van de Amsterdam II criteria worden verondersteld. Deze criteria zijn: CRC of een met Lynch syndroom gerelateerde tumor bij tenminste 3 naaste familieleden, afkomstig uit 2 opeenvolgende generaties, waarbij tenminste één van de drie eerstegraads verwant is van de andere twee, en waarbij de leeftijd van diagnose bij tenminste één van hen jonger is dan 50 jaar (en FAP is uitgesloten).

Niveau 4: D Anwar 2000 (5); D Lynch 2003 (2)

De diagnose erfelijke CRC (non-polyposis) kan alleen op basis van een aangetoonde kiembaanmutatie in één van de mismatch repair genen met zekerheid worden gesteld. We spreken dan van Lynch syndroom.

Niveau 1: A1 Boland 2005 (3); Vasen 2005 (4); D Lynch 2003 (2)

Men spreekt van familiair CRC indien de kans op CRC voor een eerstegraads familielid klinisch relevant verhoogd is, als regel gesteld op tenminste 3 maal verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking is (en er geen sprake is van erfelijk CRC).

Niveau 4: D Johns 2001 (9); Burt 2000 (8)

De indicaties voor verwijzing naar een klinisch geneticus voor erfelijkheidsonderzoek en -advies vanwege erfelijke (non-polyposis) CRC zijn gebaseerd op de Amsterdam criteria en de Bethesda criteria.

Niveau 4: D American Gastroenterological Association medical position statement 2001 (13); Umar 2004 (7)

Gezonde individuen met twee eerstegraads familieleden met CRC tussen 50-70 jaar en geen overige eerstegraads verwanten met Lynch syndroom geassocieerde tumoren, voldoen aan de criteria voor familiair colorectaal carcinoom (en aan criteria voor surveillance), maar niet aan de verwijscriteria voor erfelijkheidsonderzoek (zie ook de hoofdstukken [incidentie en risico's](#) en [surveillance](#)).

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Door het verrichten van MSI analyse op een colorectaal carcinoom dat aan de MIPA criteria voldoet kunnen meer mensen met Lynch syndroom op een kosteneffectieve manier worden herkend.

Niveau 3: C Kievit 2005 (11); de Bruin 2005 (12)

Samenvatting literatuur

LYNCH SYNDROOM EN FAMILIAIR COLORECTAAL CARCINOOM (NON-POLYPOSIS)

Inleiding

Familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC) wordt bij ongeveer 15-20% van de patiënten met colorectaal carcinoom gezien, vooral in een vorm die niet past bij de bekende genetische syndromen zoals Lynch syndroom en de verschillende vormen van polyposis (1) (2). Er wordt in deze richtlijn onderscheid gemaakt tussen

1. erfelijk non-polyposis CRC ofwel Lynch syndroom (er is een oorzakelijke kiembaanmutatie in een DNA mismatch repair (MMR) gen

gevonden),

2. vermoedelijk Lynch syndroom (een kiembaanmutatie in een MMR-gen is waarschijnlijk aanwezig) en

3. familiair CRC (er is een verhoogd familiair risico op CRC, maar er is geen bekende erfelijke vorm).

Door het vinden van genetische oorzaken van erfelijke darmkanker is de naamgeving van erfelijke (nonpolyposis) darmkanker de laatste jaren veranderd (3). De vroeger gebruikte term HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom) is verlaten. De term HNPCC werd toegepast voor families, die voldeden aan de zogenaamde Amsterdam-I criteria: voorkomen van tenminste drie patiënten met colorectaal carcinoom bij naaste verwanten in tenminste twee opeenvolgende generaties, waarbij bij tenminste één patiënt de diagnose CRC beneden de leeftijd van 50 jaar was gesteld. Daarbij diende polyposis te zijn uitgesloten. Bij HNPCC werden ook andere maligniteiten, met name endometriumcarcinoom, waargenomen. In de Amsterdam-II criteria waren ook deze andere maligniteiten in de definitie opgenomen.

Het blijkt nu, dat families, die voldoen aan de Amsterdam I criteria een heterogene groep vormen. Slechts een deel is erfelijk bepaald door kiembaanmutaties in MMR genen, met bijbehorende afwijkingen in het tumorweefsel. Laatstgenoemde groep heeft bewezen erfelijke darmkanker en heet nu Lynch syndroom, naar de eerste beschrijver van het syndroom.

De meeste patiënten met colorectaal carcinoom hebben een sporadische of familiale vorm. In deze richtlijn wordt de term familiair colorectaal carcinoom gereserveerd voor individuen met een klinisch relevant verhoogde kans op CRC. Veelal wordt dit risico gesteld op een minimaal 3 keer hoger risico in vergelijking met het risico voor de algemene bevolking. Wij spreken daarom van familiair darmkanker indien het levenslange risico op darmkanker meer dan 15% is. Echter de grenswaarde waarbij surveillance op darmkanker wordt aanbevolen is in deze richtlijn gesteld op 10% levenslang risico op darmkanker (zie hoofdstuk incidenties en risico). Bij een familiair CRC is er een (veel) lager cumulatief risico op het ontstaan van colorectaal carcinoom dan bij Lynch syndroom.

Aanbevelingen in deze paragraaf berusten op cohort studies naar kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen bij patiënten met colorectaal carcinoom. Zij kunnen niet worden gebaseerd op gecontroleerde of interventiestudies.

Erfelijk colorectaal carcinoom (non-polyposis)

Lynch syndroom

Met het Lynch syndroom wordt de patiëntengroep aangeduid waarbij een ziekte- veroorzakende mutatie in het DNA is aangetoond in één van de DNA mismatch-repair (MMR) genen, meestal in MLH1, MSH2 of MSH6, zelden in PMS2 (3) (4). 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 het colon en rectum, maar ook in de baarmoeder (endometrium) en soms in andere organen: maag, dunne darm, galgangen, eierstokken, hogere urinewegen en talgklieren. Deze tumoren worden met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten genoemd (5) (6) (2). Aangenomen wordt dat ten hoogste 5% van alle CRC wordt veroorzaakt door Lynch syndroom. In families met Lynch syndroom is de gemiddelde leeftijd bij diagnose van CRC 41-54 jaar, in de algemene bevolking is de gemiddelde leeftijd 70 jaar. Bij Lynch syndroom ontstaan meestal weinig (minder dan 5) adenomen, net als bij niet-erfelijke dikkedarmkanker. Het biologische gedrag van de adenomen bij Lynch syndroom is echter anders dan bij sporadische adenomen: er is een zeer snelle ontwikkeling van adenoom naar carcinoom, meestal in enkele jaren tijd. De adenomen en de colorectaal carcinomen ontstaan bij Lynch syndroom vaak rechtszijdig (ongeveer 60%), terwijl dat bij CRC in de algemene bevolking vaker linkszijdig is. Ook is er bij Lynch syndroom een grote kans op het ontstaan van een tweede CRC; bij ongeveer 7% van de patiënten wordt bij operatie vanwege CRC een tweede CRC gevonden; bij ongeveer 25% van de patiënten treedt er na behandeling vanwege CRC een tweede primaire CRC op (2) (7).

Vermoedelijk Lynch syndroom

Bij een kleine groep patiënten worden in de tumor wel de moleculair genetische kenmerken van een defect in de DNA-'mismatch'-herstelgenen gevonden, waaronder zogenaamde microsatelliet instabiliteit (MSI), maar geen kiembaanmutatie in één van de MMR-genen. De aandoening bij deze patiënten wordt 'vermoedelijk Lynch syndroom' genoemd (mits andere oorzaken voor MSI, in het bijzonder hypermethylering van de *MLH1*-promoter, zijn uitgesloten, zie figuur 1). Er is bij deze patiëntengroep dus geen mutatie gevonden, maar deze is vermoedelijk wel aanwezig; de mutatie is echter niet aantoonbaar met de gebruikte analyse-methoden.

Bi-allelische MMR-mutaties

Zeer zelden erft een individu een mutatie in hetzelfde DNA mismatch repair gen van zowel vader als moeder. De kans hierop is verhoogd bij bloedverwantschap tussen beide ouders. De gevolgen zijn zeer ernstig en uiten zich door het ontstaan van tumoren op de kinderleeftijd.

Familiair colorectaal carcinoom (non-polyposis).

Er wordt gesproken van familiair colorectaal carcinoom wanneer de kans op colorectaal carcinoom voor een naast familielid klinisch relevant verhoogd is, vaak gesteld op minimaal 3 keer hoger dan het bevolkingsrisico, en er geen sprake is van een nu bekende erfelijke vorm van CRC. Het risico voor familieleden om CRC te ontwikkelen is afhankelijk van de graad van verwantschap ten opzichte van de patiënt(en) met

CRC, het aantal aangedane familieleden en de leeftijd(en) waarop de diagnose CRC werd gesteld. Indien er één eerstegraads familielid (ouder, broer, zuster, kind) is met CRC vastgesteld boven de leeftijd van 50 jaar is het cumulatief risico op CRC doorgaans ongeveer 2 maal boven het bevolkingsrisico en is er dus geen sprake van familiair colorectaal carcinoom. Indien dit familielid bij diagnose CRC echter jonger was dan 50 jaar is het cumulatieve risico op CRC 3 maal verhoogd en is er wel sprake van familiair CRC. Ook als 2 of meer eerstegraads verwanten CRC hebben is er sprake van familiair CRC (8) (9).

Patiënten bij wie de familiegegevens voldoen aan de Amsterdam criteria, maar bij wie geen MSI in het colorectaal carcinoom wordt gevonden en geen kiembaanmutatie in de DNA-mismatch-herstelgenen, behoren tot de heterogene groep van familiair CRC (10). Met sporadisch colorectaal carcinoom (CRC) worden die patiënten aangeduid, die geen erfelijk of familiair CRC hebben. Het risico op CRC bij naaste familieleden is vergelijkbaar met of net boven het risico dat geldt voor de algemene Nederlandse bevolking (3) (4).

Moleculair genetische kenmerken van een kiembaandefect in de DNA-mismatch-herstelgenen.

Kiembaanmutaties in één van de DNA-mismatch-herstelgenen leiden ertoe, dat fouten, die gewoonlijk in het DNA optreden en worden hersteld, nu niet meer worden gecorrigeerd. Deze fouten zijn herkenbaar door de aanwezigheid van microsatelliet instabiliteit (MSI) in het DNA van de tumor. Ruim 95% van de colorectaal carcinomen (CRC) die ontstaan als gevolg van Lynch syndroom vertoont microsatelliet instabiliteit. MSI kan daarom worden gebruikt als instrument om een verhoogde kans op Lynch syndroom aan te tonen bij patiënten met CRC. Het onderscheidende vermogen van de MSI test is echter beperkt omdat ook bij 15% van niet-erfelijke (sporadische) CRC MSI aangetroffen wordt. Daarnaast moet er rekening mee worden gehouden, dat in Lynch syndroom families ook sporadische (vaak MSI-negatieve) CRC voorkomen.

De aanwezigheid van MSI in een CRC geeft daarom, net als een positieve familie-anamnese voor CRC, een verhoogd risico op Lynch syndroom aan, maar met deze test op tumorweefsel kan de diagnose Lynch syndroom niet worden gesteld of worden verworpen. Dit betekent dat ook na een afwijkende MSI-test nog aanvullend onderzoek dient te gebeuren voordat duidelijk is, of er sprake is van Lynch syndroom.

De indicaties voor het verrichten van MSI-onderzoek als onderdeel van de genetische counselling zijn vastgelegd in de **internationale Bethesda criteria** (en weergegeven in {bijlage 5}) (7). Om de detectie van erfelijke CRC op een praktisch haalbare en kosten-effectieve manier te vergroten zijn er in Nederland indicaties opgesteld voor het verrichten van MSI-onderzoek door de patholoog bij een recent gediagnosticeerde patiënt met CRC, de zogenaamde MIPA criteria (11) (12). Deze criteria zijn afgeleid van de Bethesda criteria, die betrekking hebben op een individuele patiënt met kanker. Voor de Bethesda criteria bij familiair voorkomen van CRC: (zie {bijlage 5}) (7). Aan deze MIPA criteria voor CRC zijn in deze richtlijn patiënten met een endometriumcarcinoom onder de 50 jaar toegevoegd.

Indicaties voor MSI onderzoek bij pathologisch onderzoek (MIPA) zijn een nieuw gediagnosticeerde patiënt met:

1. CRC of endometriumcarcinoom vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar of
2. twee CRC's onder de 70 jaar of
3. CRC onder de 70 jaar met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een andere met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit.

Voordat pathologisch onderzoek plaatsvindt dient de behandelaar de patiënt in algemene bewoordingen erover in te lichten, dat dit onderzoek gegevens kan opleveren over een verhoogd risico op een erfelijke oorzaak. Om verwarring bij de behandelaar en patiënt over de betekenis van een MSI uitslag te voorkomen moet de betekenis van de MSI uitslag duidelijk in het verslag worden verwoord. De MIPA criteria betreffen nieuwe patiënten. Bij patiënten bij wie de pathologische diagnostiek van CRC of endometriumcarcinoom is afgerond wordt door de patholoog geen MSI aangevraagd. Deze patiënten worden, ook indien zij voldoen aan de MIPA criteria, verwezen naar een klinisch genetisch centrum.

In de hier gehanteerde MIPA criteria zijn de volgende twee individuele Bethesda criteria niet opgenomen: patiënten met een adenoom met ernstige dysplasie onder de 40 jaar, en patiënten met CRC onder de 60 jaar met bij Lynch syndroom passende histologie. Adenomen met hooggradige dysplasie onder de 40 jaar zijn niet meegenomen omdat zij zeer zeldzaam zijn, minder geschikt zijn voor MSI analyse en er belangrijke interobserver variatie bestaat bij het beoordelen van laag- en hooggradige dysplasie. Beoordeling van bij Lynch syndroom passende histologische kenmerken van CRC wordt niet algemeen toegepast. Beide criteria verminderen daardoor de praktische haalbaarheid.

Samengevat: bij aanwezigheid van MSI, c.q. bij een afwijkende MSI-test is er sprake van een sterk verhoogd risico op Lynch syndroom. Bij afwezigheid van MSI maar in aanwezigheid van een positieve familie-anamnese kan er nog steeds reden zijn voor verwijzing wegens mogelijk familiair CRC. Verwijzing is ook geïndiceerd bij vermoeden op een andere erfelijke vorm van darmkanker, namelijk adenomateuze polyposis (zie hoofdstuk [kenmerken en verwijsriteria adenomateus polyposis](#)) en bij patiënten bij wie in het verleden de diagnose CRC of endometriumcarcinoom is gesteld. De naamgeving van erfelijke en familiaire (non-polyposis) darmkanker is in figuur 1 samengevat.

Naamgeving erfelijke en familiale CRC (non-polyposis)

Verwijscriteria bij colorectaal carcinoom (non-polyposis)

Hieronder worden de criteria voor verwijzing besproken voor

- 1) erfelijkheidsonderzoek en -advies en
- 2) periodiek colonoscopisch onderzoek.

De achtergronden, die hebben geleid tot deze verwijscriteria, worden elders in deze richtlijn behandeld. De belangrijkste gegevens worden hieronder samengevat en toegelicht.

Bij **familiair colorectaal carcinoom** is er een klinisch relevant verhoogde kans op colorectaal carcinoom voor naaste verwanten van patiënten. De risico's worden behandeld in [hoofdstuk incidentie en risico's](#). De adviezen voor surveillance (periodieke colonoscopie) komen in [hoofdstuk surveillance](#) aan de orde. In sommige situaties is er reden voor verwijzing naar een klinisch genetisch centrum, in andere situaties is er wel reden voor verwijzing voor periodieke colonoscopie, maar geen reden voor erfelijkheidsonderzoek en -advies. Een normale MSI-test betekent, dat de kans op Lynch syndroom zeer gering is. Er kan in die gevallen echter zeer wel sprake zijn van familiair CRC met een verhoogde kans op CRC voor eerstegraads verwanten. Zo is voor eerstegraads familieleden van een patiënt met colorectaal carcinoom < 50 jaar met normale bevindingen bij MSI-diagnostiek verwijzing voor periodieke colonoscopie aangewezen (zie figuur 2).

stamboom MSI diagnostiek

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. [N Engl J Med. 2003; 348:919-32.](#)
- 3 - Boland CR. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. [Fam Cancer 2005;4:211-8.](#)
- 4 - Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. [JAMA. 2005;293:2028-30.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000 Sep;119:837-53.
- 9 - Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. [Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - 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 Geneeskd. 2005;149:1792-8.](#)

13 - American Gastroenterological Association. Medical position statement: Hereditary colorectal cancer and genetic testing. [Gastroenterology 2001;121:195-7.](#)

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Methode ontwikkeling

Evidence based

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Familiair CRC (kenmerken en verwijzing)

Uitgangsvraag

Wat zijn de kenmerken en verwijscriteria voor familiair colorectaalcarcinoom??

Aanbeveling

Voor de kenmerken en verwijscriteria van Familiair Colorectaal Carcinoom zie bij aanverwand de module: [Kenmerken en verwijscriteria Lynch Syndroom](#). Om een duidelijk beeld te geven van de kenmerken is er voor gekozen om dit hoofdstuk niet uit te splitsen in de twee hoofdziektebeelden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Methode ontwikkeling

Evidence based

Autorisatie datum: 09-01-2008

Adenomateuze polyposis (kenmerken-verwijzing)

Uitgangsvraag

Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?

Aanbeveling

Diagnostiek van adenomateuze polyposis

In onderstaande figuur 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).

Diagnostiek en classificatie van adenomateuze polyposis

diagnostiek en classificatie 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

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
- aangezien de verdenking op een genetische afwijking toeneemt als de persoon jonger en/of het aantal adenomen groter is, dienen ook jonge patiënten met minder dan 10 en patiënten \geq 60 jaar met veel adenomen voor diagnostiek verwezen te worden.

Mutatie-onderzoek

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.

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 uitsluitel geven over het risico op de aandoening. Kinderen van mutatedragers 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 (\pm 2%) om ook drager van één *MUTYH*-mutatie te zijn Ter bepaling van het

risico van eventuele kinderen van een patiënt met MAP wordt geadviseerd *MUTYH*-mutatieonderzoek bij de andere ouder te verrichten. Indien de andere ouder mutatedrager blijkt te zijn hebben de kinderen 50% kans op bi-allele *MUTYH*-mutaties.

- 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 < 10 adenomen en personen \geq 60 jaar met meer dan 10 adenomen.

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):

1. Patiënten met een vorm van adenomateuze polyposis: FAP, AFAP, MAP of 'adenomateuze polyposis e.c.i.'
2. Personen met een pathogene *APC*-mutatie
3. Personen met bi-allele *MUTYH* mutaties
4. 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
5. Eerstegraads familieleden van mutatedragers, 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 kleine en vlakke laesies.

Bij patiënten met 'adenomateuze polyposis e.c.i.' kan het nuttig zijn 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 aanwezigheid van retinapigmentaties of osteomen in de kaak de diagnose (A)FAP zeer waarschijnlijk maken.

Conclusies

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijk ziektebeeld waarbij op jonge leeftijd multipele (\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, desmoïdtumoren 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 (5); Gallatsatos 2006 (6)

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 (7); Hernegger 2002 (21); Sieber 2006 (8)

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 (11)

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 (23); Chow 2004 (11)

Bij een patiënt met 10-100 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 (6)

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 (23)

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.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

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 (23); Chow 2004 (11)

Samenvatting literatuur

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 colorectale adenomateuze polyposis gesteld; vaak gaat het om tientallen tot duizenden adenomen.

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 10.000 personen de diagnose colorectaal carcinoom gesteld. Bij een zeer klein percentage van deze patiënten (<1%) is er sprake van adenomateuze polyposis. De diagnose adenomateuze polyposis wordt soms gesteld als al darmkanker is opgetreden, vaker in het voorstadium van multipole adenomateuze poliepen.

Vormen van adenomateuze polyposis*Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)*

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening komt voor bij 1 op de ongeveer 10.000 individuen en heeft een penetrantie van bijna 100% (1). FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (*APC*-) gen (2). 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 (3) (4). 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 overgeërfd, in ongeveer 30% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij ongeveer 10-20% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het *APC*-gen gevonden (5) (6).

Attenuated familiale 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 (7). 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)

MAP is een recent beschreven ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt (8) (9) (10). Bij ongeveer 10-20% van alle patiënten met multipole adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het *APC*-gen gevonden. Bij 5-30% van deze patiënten wordt een homozygote of compound heterozygote (bi-allele) *MUTYH*-mutatie gevonden en is er dus sprake van *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP). 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 (11).

MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het *MUTYH*-gen. Individuen met een mono-allele *MUTYH*-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd *MUTYH*-gen, dit komt voor bij ongeveer 2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis. Deze patiënten lijken een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) te hebben, maar de hoogte van dit risico is nog onduidelijk (12). Experts adviseren voornamelijk geen endoscopische surveillance voor deze personen.

Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving

In figuur 1 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 2 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familie-anamnese 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.

Stamboom familie met FAP, autosomaal overerving



stamboom familie MAP 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 die 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 (3) (4). 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% (13) (14) (15). Het life-time cumulatief risico op duodenumcarcinoom is echter veel lager en wordt op ongeveer 5% 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) (16) (13) (14) (15).

Maagpoliepen

Veel FAP-patiënten (26-61%) hebben multiple 'fundic gland' poliepen in de maag. Dit zijn eigenlijk geen poliepen maar cysteuze dilataties van klierbuizen (5). Het betreft een benigne aandoening; er zijn tot op heden slechts enkele FAP-patiënten met een proximale maagcarcinoom

beschreven. Daarentegen lijken de adenoom poliepen die FAP-patiënten ook frequenter krijgen dan de algemene bevolking en die meestal gelokaliseerd zijn in het maagantrium wel een verhoogde kans op maligne ontaarding te hebben (17) (18).

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 momenteel naast het duodenumcarcinoom de belangrijkste doodsoorzaak bij FAP (19). Voorts komen osteomen, huidafwijkingen en tevens carcinomen van schildklier, pancreas, bijnier 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) (20). Sinds de ontdekking van het APC-gen is er in de diagnostiek van FAP voor deze manifestatie echter weinig plaats meer, mogelijk nog wel in de families met polyposis waarbij geen mutatie in het APC-gen wordt gevonden.

2. Attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP)

De term AFAP staat voor 'Attenuated FAP'. De aandoening is een mild fenotype van FAP waarbij eveneens sprake is van adenomateuze polyposis, maar met uiteindelijk in totaal < 100 adenomen (7) (21) (22). 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 (21). In een cohort van 120 AFAP-patiënten met een aangetoonde APC-mutatie had bijna de helft (57 patiënten) minder dan 20 adenomen (7). 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 voor, maar minder frequent en op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP (7). Ook bij AFAP wordt niet altijd een APC-mutatie aangetoond.

3. MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

Deze vorm van adenomateuze polyposis is fenotypisch moeilijk te onderscheiden van AFAP en FAP, maar lijkt klinisch het meest op AFAP. De diagnose polyposis wordt op gemiddeld ongeveer 50-jarige leeftijd gesteld. Colorectaal carcinoom is vaak op het moment van de diagnose MAP aangetroffen (8) (9) (10). Patiënten hebben meestal 10 tot een paar honderd adenomen in het colon, maar bijna nooit duizenden zoals bij klassieke FAP (11) (23) (7) (21) (22) (8) (24) (25) (26). Ook duodenale en extraintestinale manifestaties komen voor, beide in een lagere frequentie en op hogere leeftijd dan bij FAP. De prevalentie van duodenale polyposis lijkt tussen 4-25% te liggen. Tot op heden werden twee MAP-patiënten met een duodenumcarcinoom beschreven (27). Tevens werd in een Nederlands onderzoek in deze patiëntengroep een verhoogde incidentie van mammacarcinoom gerapporteerd (28), maar deze bevinding werd tot op heden niet bevestigd in andere series. MAP is een autosomaal recessief ziektebeeld. De aandoening uit zich derhalve meestal in een enkele generatie (bij broers en zusters) (bij uitzondering in opeenvolgende generaties, bij een mogelijkheid als de partner van de patiënt gezonde mutatie drager is, zogenaamde pseudodominantie). Ook is de familie-anamnese 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 met ≥ 10 colorectale adenomen zonder detecteerbare APC- of MUTYH-mutaties kunnen FAP, AFAP, MAP of multipole sporadische adenomen hebben. De variatie in aantallen adenomen en leeftijd van diagnose in deze patiëntengroep is groot. Er zijn geen 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.

Indien er in een familie een persoon met ≥ 100 adenomen zonder pathogene mutatie in APC of MUTYH bekend is, worden alle eerstegraads familieleden als risicodrager beschouwd.

Bij 10-100 adenomen wordt het beleid voor deze familieleden mede bepaald door het aantal adenomen en de leeftijd waarop deze gediagnosticeerd zijn (23).

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.

Diagnostische kenmerken van verschillende vormen van adenomateuze polyposis in vergelijking met sporadische adenomen in het colon of

rectum.

	adenomen < 10	adenomen 10-100	adenomen ≥ 100	leeftijd van diagnose	mutatie in
FAP	-	±	+	10-40 jr	APC-gen
AFAP	-	+	±	20-50 jr	APC-gen
MAP	±	+	±	20-60 jr	MUTYH
Sporadische adenomen	+	±	-	> 50 jr	-

Verwijscriteria

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

Referenties

- 1 - Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. [Cancer 1974;34:850-7.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - Bussey HJR. Familial polyposis coli. Family studies, Histopathology, Differential diagnosis, and Results of Treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.
- 4 - Bülow S. Familial polyposis coli. [Dan Med Bull 1987;34:1-15.](#)
- 5 - Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. [Gastrointest Endosc 2003;58:885-94.](#)
- 6 - Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. [Am J Gastroenterol 2006;101:385-98.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - Chow E, Thirlwell C, MacCrae F, Lipton L. Colorectal cancer and inherited mutations in base-excision repair. [Lancet Oncol 2004;5:600-6.](#)
- 12 - 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.](#)
- 13 - 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.](#)
- 14 - 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.](#)
- 15 - Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. [Gut 2004;53:381-6.](#)
- 16 - Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [Lancet 1989;2:783-5.](#)
- 17 - 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.](#)
- 18 - 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.](#)
- 19 - Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. [Dis Colon Rectum 1990;33:639-42.](#)
- 20 - 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.](#)
- 21 - Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis. An evolving and poorly understood entity. [Dis Colon Rectum 2002;45:27-36.](#)
- 22 - 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.](#)
- 23 - Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. [Gastroenterology 2001;121:198-213.](#)
- 24 - 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.](#)
- 25 - 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.](#)
- 26 - 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.](#)
- 27 - 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.](#)
- 28 - 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.](#)
- 29 - 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.](#)
- 30 - Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJ, Atikin 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.](#)
- 31 - Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. [Gut 2003;52:742-6.](#)

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 sigmoïdoscopie of colonoscopie moet geschieden is afhankelijk van het fenotype bij de index-persoon. Alle eerstegraads familieleden van patiënten met ≥ 100 adenomen zonder bekende pathogene mutatie moeten regelmatig ter diagnostiek een sigmoïdoscopie of colonoscopie ondergaan. Naarmate de leeftijd van deze personen hoger wordt en er nog geen multipiele adenomen zijn aangetroffen wordt de kans dat deze persoon een predispositie heeft voor adenomateuze polyposis kleiner. Derhalve 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 éénmalige 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 multipiele 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 een bovengrens aan leeftijd voor verwijzing van persoon met >10 adenomen gesteld moet worden. Dit lijkt reëel maar er is geen bewijs voor een dergelijke strategie. Arbitrair wordt in deze richtlijn voor een leeftijdsgrens van 60 jaar gekozen. Uiteraard is de verdenking op een erfelijk syndroom groter als de persoon jonger en/of het aantal adenomen groter is. Zo dienen een jonge patiënt (< 30 jaar) met < 10 adenomen of een oudere patiënt (> 60 jaar) met 30 adenomen zeker ook voor genetische diagnostiek verwezen te worden. 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 colonoscopie. 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 screenings-endoscopie kunnen verhogen, doordat kleine en vlakke adenomen beter zichtbaar worden (29) (30).

MAP versus AFAP

Er worden door de verschillende experts verschillende 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.

Centralisatie

Een nationale registratie voor polyposis patiënten leidde tot een significante afname van voorkomen van CRC in deze patiëntengroep (31). 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 (o.a. 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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma-carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma-carcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Laboratoriumonderzoek Lynch Syndroom

Uitgangsvraag

Welke testen kunnen het beste gebruikt worden voor het opsporen van colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom?

Deze module is onderverdeeld in submodules.

- Diagnostische tests
- Restrisico op mutatie
- Labaratoriumsetting

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het

multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma-carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma-carcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Diagnostische tests Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Welke testen kunnen het beste gebruikt worden voor het opsporen van colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom?

Aanbeveling

MSI-analyse

Hoewel zowel microsatelliet instabiliteitsanalyse (MSI-analyse) als immunohistochemische kleuring van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 kunnen worden uitgevoerd om vast te stellen of een colorectaal carcinoom kan zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom, verdient microsatelliet instabiliteitsanalyse de voorkeur, omdat deze analyse beter reproduceerbaar is en omdat hiermee ook tumoren die zijn ontstaan als gevolg van pathogene missense mutaties kunnen worden gedetecteerd.

Voor iedere tumor die voldoet aan de selectiecriteria voor microsatelliet instabiliteitsanalyse is deze analyse geïndiceerd. Er kan een indicatie bestaan voor analyse van microsatelliet instabiliteit van meerdere tumoren van één patient of van tumoren bij verschillende familieleden, ook wanneer een eerdere tumor geen microsatelliet instabiliteit vertoonde. 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.

Voor het rapporteren van de resultaten van een microsatelliet instabiliteitsanalyse die op basis van de MIPA procedure door de patholoog is aangevraagd, worden bij voorkeur standaard teksten gebruikt ([zie paragraaf kenmerken en verwijscriteria](#)).

Het verdient aanbeveling microsatelliet instabiliteitsanalyse uit te voeren op materiaal met minimaal 50% tumorcellen met een set markers waarvan de betrouwbaarheid voor de detectie van microsatelliet instabiliteit is vastgesteld.

Immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten

Indien microsatelliet instabiliteit is aangetoond, is het zinvol om 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.

Om vast te stellen of een niet-colorectaal carcinoom kan zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom, verdient een combinatie van microsatelliet instabiliteitsanalyse en immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 de voorkeur.

Hypermethylering van de *MLH1* promoter

Het is wenselijk analyse van hypermethylering van de *MLH1* promoter of BRAF p.Val600Glu mutatie-analyse alleen uit te voeren na verwijzing en counseling door een klinisch geneticus, omdat in microsatelliet-instabiele tumoren bij afwezigheid van hypermethylering en in mindere mate bij afwezigheid van de BRAF mutatie de kans dat de tumor is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom heel hoog is en de patiënt tenminste zal worden geclassificeerd als vermoedelijk Lynch syndroom ([zie paragraaf kenmerken en verwijscriteria](#)).

Met name in geval van verlies van de mismatch repair eiwitten MLH1 en PMS2 en bij een microsatelliet-instabiele tumor die op relatief hoge leeftijd is ontstaan, is het zinvol om na te gaan of het een sporadische tumor zou kunnen betreffen door analyse van somatische hypermethylering van de *MLH1* promoter en/of analyse van de BRAF p.Val600Glu mutatie in de tumor.

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.

Wanneer in een tumor hypermethylering van de *MLH1* promoter is aangetoond, kan het zinvol zijn om bij sterke klinische verdenking op Lynch syndroom de hypermethylering ook te analyseren in normaal weefsel of bloed. Hiermee kan eventuele hypermethylering van de *MLH1* promoter in de kiembaan worden aangetoond.

Bij patiënten met een tumor met hypermethylering van de *MLH1* promoter en/of de BRAF p.Val600Glu mutatie, kan het in geval van een sterke klinische verdenking op Lynch syndroom toch zinvol zijn analyse naar kiembaanmutaties in het *MLH1* gen te verrichten.

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.

Conclusies

Het is aannemelijk dat zowel door MSI-analyse als door immunohistochemisch onderzoek van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 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 (1); Cunningham 2001 (2); Piñol 2005 (3); Southey 2005 (4); Niessen 2006 (5)

Het is aannemelijk dat de meerwaarde van de combinatie van beide methoden (MSI-analyse, immunohistochemisch onderzoek) 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.

Niveau 2: B Hampel 2005 (1); Cunningham 2001 (2); Piñol 2005 (3); Southey 2005 (4)

De immunohistochemische kleuring van de verschillende mismatch repair eiwitten kan in het merendeel van de tumoren het gen met het kiembaan defect voorspellen.

Niveau 2: B Hampel 2005 (1); Cunningham 2001 (2); Piñol 2005 (3); Southey 2005 (4); Niessen 2006 (5)

In geval van een colorectaal carcinoom met MSI maken zowel de aanwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter als de aanwezigheid van de *BRAF*p.Val600Glu mutatie het waarschijnlijk 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 (7); Samowitz 2005 (8); Ogino 2006 (9); Domingo 2004 (11); Koinuma 2004 (6); Domingo 2005 (12); C Deng 2004 (10)

Afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter in een colorectaal carcinoom met MSI heeft een hogere voorspellende waarde 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 (7); Samowitz 2005 (8); Ogino 2006 (9); Koinuma 2004 (6)

Samenvatting literatuur

Selectiecriteria literatuur

De volgende vereisten zijn gesteld bij de selectie van artikelen:

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 (unclassified variants) zijn niet als pathogene mutatie meegeteld.

Hypermethylering MLH1 promoter 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* promoter 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) vertoont. Hiervoor wordt vaak een standaard set markers D2S123, D5S346, D17S250, BAT25 en BAT26 gebruikt. 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 (1) (2) (3) (4) (5). Van belang is echter wel dat de selectie van het juiste tumormateriaal goed is gewaarborgd (1). 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 (4) (5). Dit onderstreept, dat de MSI-analyse optimaal moet worden gevalideerd zowel op *MLH1*-, *PMS2*-, *MSH2*- en *MSH6*-tumoren als op negatieve controles.

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).

Immunohistochemische bevindingen in colorectale carcinomen, die zijn ontstaan als gevolg van <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> en <i>PMS2</i> kiembaanmutaties				
MMR mutatie in het gen:	Immunohistochemische kleuring op het eiwit*:			
	<i>MLH1</i>	<i>PMS2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>
<i>MLH1</i>	-	-	+	+
<i>PMS2</i>	+	-	+	+
<i>MSH2</i>	+	+	-	-
<i>MSH6</i>	+	+	+	-

* +: normale (aanwezige) aankleuring, -: abnormale (afwezige) 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 (1) (2) (3) (4) (5). Er werden met immunohistochemische kleuring wel enkele microsatelliet-instabiele tumoren van *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers gemist (1) (4) (5). 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). In bovengenoemde studies (1) (2) (3) (4) (5) 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 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) (6) (7) (8) (9). In colorectale carcinomen van patiënten met een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen wordt deze *BRAF* mutatie niet gevonden (7) (10) (11) (12). 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.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J et al. Mutations of *BRAF* are associated with extensive h*MLH1* promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer*. 2004;108:237-42.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.](#)

11 - 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.](#)

12 - 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.](#)

Overwegingen

Kwaliteitseisen

De betrouwbaarheid van de analyses moet voldoen aan gangbare kwaliteitscriteria, waarbij zowel de uitvoering als de interpretatie moeten zijn gevalideerd en continu moeten worden gemonitord 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 het *MSH6* gen wordt verhoogd door het toevoegen van de marker BAT40 aan bovengenoemde standaard set.

Het aantonen van MSI in een tumor maakt de kans dat deze is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom groter, maar ook een deel van de sporadische tumoren vertoont MSI. Bovendien sluit afwezigheid van MSI 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 paragraaf [kenmerken en verwijscriteria](#)). 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. Immunohistochemisch onderzoek naar de mismatch repair eiwitten blijkt in de praktijk slecht reproduceerbaar, 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.

MSI in andere tumoren

Er is nog weinig informatie over de betrouwbaarheid van de MSI-analyse in de niet-colorectale carcinomen, waarvoor het risico is verhoogd bij patiënten met Lynch syndroom. Daarom moet er rekening mee gehouden worden, dat deze betrouwbaarheid lager is. Voor endometriumcarcinomen en colorectale adenomen (zelfs die met hooggradige dysplasie) lijkt dit inderdaad het geval te zijn.

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.

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* mutatie dragers is het normale *MLH1* allel in de tumor geïnactiveerd door methylering van de *MLH1* promotor.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
Ir. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methodie ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?

4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 restrisiko 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Restrisico op mutatie Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Wat is het restrisico op een kiembaanmutatie in een mismatch repair (MMR) gen wanneer bij standaard mutatiescreening geen mutatie is aangetoond?

Aanbeveling

Omdat met kiembaanmutatiescreening een erfelijke aanleg kan worden vastgesteld dient voorafgaand aan dit onderzoek counseling door een klinisch geneticus plaats te vinden en 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 kunnen primair, 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 dient onderdeel uit te maken van de routinematige DNA-diagnostiek.

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 zonnodig carcinomen van meerdere aangedane personen te onderzoeken op kenmerken passend bij Lynch syndroom en bij meerdere aangedane personen mutatiediagnostiek uit te voeren.

Een patiënt met een microsatelliet-instabiel carcinoom zonder hypermethylering van de *MLH1* promotor, bij wie geen kiembaanmutatie is gevonden, draagt waarschijnlijk een nog niet detecteerbare kiembaanmutatie en wordt geclassificeerd als vermoedelijk Lynch syndroom ([zie paragraaf kenmerken en verwijscriteria](#)).

In families, waarin in de tumoren van de meest verdachte patiënten geen MMR deficiëntie is aangetoond, is de diagnose Lynch syndroom onwaarschijnlijk. Deze families zouden daarom ook niet langer als zodanig beschouwd moeten worden. In deze families kan eventueel diagnostiek naar AFAP of MAP worden overwogen.

Conclusies

Het restrisico op een kiembaanmutatie in een MMR-gen is afhankelijk 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 kan het beste worden bepaald door onderzoek op colorectaal carcinoom (MSI, immunohistochemie en hypermethylering van de *MLH1* promotor).

Niveau 2: B Cunningham 2001 (1); Hampel 2005 (2); Piñol 2005 (4); Southey 2005 (5); Kets 2006 (6)

Een substantieel deel van de pathogene mutaties in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* wordt gevormd door exon deleties of duplicaties.

Niveau 2: B Gille 2002 (7); Hendriks 2006 (3)

De sensitiviteit van standaard kiembaanmutatiescreening van MMR-genen is naar schatting 80%. De consequentie hiervan is dat de diagnose Lynch syndroom door kiembaanmutatiediagnostiek niet kan worden uitgesloten.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Samenvatting literatuur

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 mismatch repair (MMR-) genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* kan worden bepaald door het onderzoeken van de tumor op microsatelliet instabiliteit (MSI) en op eiwitexpressie van deze genen (immunohistochemie) (1) (2) (3) (4) (5). Het a priori risico op een MMR-gen mutatie wordt mede bepaald door de klinische diagnose.

Wanneer MSI wordt aangetoond samen met verlies van expressie van *MLH1* is nader onderzoek naar hypermethylering van de promotor van *MLH1* aangewezen (zie paragraaf [kenmerken en verwijscriteria](#)) Wanneer geen MSI en geen afwijkingen bij immunohistochemie worden aangetoond is mutatiescreening van *MLH1*, *MSH2* en *PMS2* niet zinvol. Ook voor mutatiescreening van *MSH6* is dan in de routinediagnostiek geen plaats (6).

De routinematige kiembaanmutatiescreening omvat analyse van alle coderende exonen inclusief de intron-exon overgangen door middel van DNA-sequencing of door een voorscreeningstechniek zoals DGGE of DHPLC waarna alleen op de afwijkende fragmenten DNA-sequencing wordt toegepast. Als aanvulling op deze test wordt ook gescreend op exon deleties of exon duplicaties, veelal door middel van MLPA (7). In

circa 80% van de gevallen waarin MSI wordt aangetoond met verlies van expressie van één of meerdere MMR eiwitten en uitsluiting van hypermethylering van de *MLH1* promotor wordt een pathogene MMR-genmutatie gevonden. Hieruit zou afgeleid kunnen worden dat de sensitiviteit van de routinematige mutatiescreening circa 80% 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 ('unclassified variants'). 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.

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - Hendriks YMC, Jagmohan-Changur S, Van der Klift HM, Moreau H, Van Puijtenbroek M, Tops C et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). [Gastroenterology 2006;130:312-22.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)

Overwegingen

Kiembaanmutatiescreening wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een aangedaan familielid, gediagnosticeerd met een colorectaal carcinoom, dat MSI en/of afwijkende immunohistochemie van mismatch repair-eiwitten 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.

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 microsatelliet stabiel is of instabiliteit vertoont als gevolg van hypermethylering van de *MLH1* promotor, kan het afhankelijk van de familiegegevens van belang zijn nog een andere tumor te testen op een mismatch repairdefect. Een voorbeeld is gegeven in onderstaand figuur.

stamboom familie non-polyposis CRC



Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma-carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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

familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn

aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Laboratoriumsetting Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Waaruit moet de laboratoriumsetting voor laboratoriumonderzoek voor Lynchsyndroom bestaan?

Aanbeveling

Zie module [laboratoriumsetting](#) onder taakverdeling en organisatie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit

onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialist deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard

gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Lynch syndroom Surveillance

Uitgangsvraag

Welke colonoscopische surveillance is bij Lynch syndroom geïndiceerd?

Deze module is onderverdeeld in submodules:

- start en interval colonoscopische surveillance
- voorbereiding colonoscopie
- compliance met colonoscopische surveillance
- gynaecologische surveillance

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het

multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma-carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma-carcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Start en interval colonoscopische surveillance Lynch Syndroom

Uitgangsvraag

Wanneer dient men te starten met colonoscopische surveillance op lynch syndroom?
Met welk interval dient dit te worden uitgevoerd?

Aanbeveling

Bij erfelijke aanleg voor Lynch syndroom wordt aanbevolen vanaf de leeftijd van 25 jaar 1 keer per 2 jaar colonoscopie te verrichten. Het interval tussen de colonoscopieën dient de 2 jaar niet te overschrijden. In individuele gevallen kan het gerechtvaardigd zijn de frequentie te verhogen naar (maximaal) 1 keer per jaar, of op jongere leeftijd met surveillance te beginnen.

In geval van onvolledige colonoscopie moet op een andere manier het colon worden afgebeeld (bijvoorbeeld door middel van dubbelballon-endoscopie, CT-colonografie, X-colon).

Conclusies

Het is aannemelijk dat regelmatige colonoscopische surveillance bij Lynch syndroom de incidentie van colorectaal carcinoom (CRC) kan reduceren.

Niveau 2: B Järvinen 2000 (3); Arrigona 2005 (4)

Het is aannemelijk dat door regelmatige colonoscopische surveillance bij Lynch syndroom colorectale carcinomen in een vroeger stadium worden opgespoord.

Niveau 2: B Jablonska 1995 (1); Vasen 1995 (2); Järvinen 2000 (3)

Het is aannemelijk dat door regelmatige colonoscopische surveillance bij Lynch syndroom de mortaliteit door CRC wordt gereduceerd.

Niveau 2: B Jablonska 1995 (1); Vasen 1995 (2); Jarvinen 2000 (3); De Jong 2006 (5)

Er zijn aanwijzingen dat regelmatige colonoscopische surveillance bij Lynch syndroom een algemeen overlevingsvoordeel oplevert.

Niveau 3: B Järvinen 2000 (3)

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 (8); Rijcken 2002 (9)

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 (9)

Er zijn aanwijzingen dat bij Lynch syndroom de intervallen tussen de colonoscopieën de twee jaar niet moeten overschrijden.

Niveau 3: B De Vos tot Nederveen Cappel 2002 (7); C Lanspa 1994 (6)

Er zijn aanwijzingen dat colorectaal carcinoom bij Lynch syndroom zelden voor het dertigste levensjaar voorkomt.

Niveau 3: B De Jong 2004 (8)

Er zijn aanwijzingen dat bij Lynch syndroom hyperplastische poliepen niet premaligne zijn.

Niveau 3: C Rijcken 2003 (11)

Samenvatting literatuur

Inleiding

Individueen 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 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.

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 colonoscopie

Het nut van colonoscopische surveillance werd nagegaan in een aantal retrospectieve studies (1) (2) (3) (4) (5). In vijf studies werden een groep personen, die regelmatig colonoscopisch 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 (3) (4), in twee andere kon alleen een uitspraak worden gedaan over het tumorstadium en de mortaliteit (1) (2) terwijl in de vijfde alleen de mortaliteit is onderzocht (5). Slechts in één studie kon over meerdere items worden geoordeeld (3).

Uit deze studies kan worden geconcludeerd dat regelmatige colonoscopie 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 colonoscopieën worden gereduceerd.

Interval tussen de colonoscopieën

In een aantal studies is het aantal en het stadium van carcinomen in relatie tot het interval tussen de colonoscopieën 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 (6) (7).

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 (8). 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 (9). 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 (10).

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - Rijcken FEM, Van der Sluis T, Hollema H, Kleibeuker JH. Hyperplastic polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Am J Gastroenterol 2003;98:2306-11.](#)
- 11 - 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.

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. Deze 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 colonoscopie te verrichten.

Frequentie van colonoscopieën

De optimale frequentie van de surveillance colonoscopieën 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.

Startleeftijd van colonoscopieën

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 colonoscopieën rechtvaardigen echter een start van colonoscopieën vóór deze leeftijd, bijvoorbeeld op 25 jaar. De leeftijd van 25 jaar wordt ook internationaal aangegeven als de (uiterste) beginleeftijd voor colonoscopische surveillance. In uitzonderlijke situaties kan zelfs nog eerder worden gestart, bijvoorbeeld als er bij meerdere personen in de familie voor het 25^{ste} jaar een colorectaal carcinoom is vastgesteld.

Aanvullend onderzoek

Bij onvolledige colonoscopieën is aanvullend onderzoek zoals een dubbelballon colonoscopie, CT-colonografie of een X-colon te overwegen.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden

herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialisten van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Vorbereiding colonoscopie (lynch syndroom)

Uitgangsvraag

Welke voorbereiding kan het best worden gebruikt voor het reinigen van het colon voor een surveillance colonoscopie met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en acceptatie?

Aanbeveling

Bij darmvoorbereiding voor een colonoscopie kan natriumfosfaat (NaP) 2 x 45 ml (+ ruime hoeveelheid heldere vloeistof; tenminste 3 liter) of 4 liter polyethyleen glycol (PEG) gebruikt worden.

Alvorens NaP voor te schrijven dient het bestaan van contra-indicaties voor dit preparaat uitgesloten te worden. Indien contra-indicaties aanwezig zijn, is PEG de voorbereiding van keuze.

De voorbereiding kan het beste verdeeld worden over twee dagen, over de dag voor en de dag van de colonoscopie. Dit geldt zowel voor NaP als voor PEG.

De mogelijkheden voor sedatie, pijnbestrijding en darmvoorbereiding dienen vooraf te worden besproken met de patiënt (zie ook de richtlijn sedatie buiten het OK complex).

Conclusies

Zowel polyethyleen glycol (PEG) als natrium fosfaat (NaP) zijn effectieve darmlavage preparaten voor de voorbereiding voor een colonoscopie. NaP reinigt het colon beter dan 4 liter PEG. Patiënten tolereren NaP beter.

Niveau 1: A1 Hsu 1998 (2); Tan 2006 (1)

NaP leidt tot verstoring van de elektrolytenbalans, met name tot hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypernatriëmie en hyperfosfatemie.

Niveau 1: A1 Hsu 1998 (2); Tan 2006 (1); B Aronchik 2000 (3); Barclay 2004 (4); Habr-Gama 1999 (5); Hookey 2004 (6); Huppertz-Haus 2005 (7); Hwang 2005 (8); Mathus-Vliegen 2006 (9); Seinala 2003 (10); Thomson 1996 (11)

Er zijn aanwijzingen dat darmvoorbereiding verdeeld over de dag voorafgaand aan de colonoscopie en de dag van de colonoscopie het colon beter reinigt en door de patiënt beter wordt verdragen dan wel een gelijke belasting geeft als inname op één dag.

Niveau 2: B Aoun 2005 (15); Berkelhammer 2002 (16); El Sayed 2003 (17); Frommer 1997 (18)

NaP is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfunctiestoornis, hartfalen, recent doorgemaakt myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, leverziekten, ascites of zoutrestrictie, elektrolyt-afwijkingen of vertraagde colonpassage-tijd zoals bij ileus of bij verzwakte patiënten.

Niveau 3: C Fass 1993 (13); Ullah 2002 (14)

Samenvatting literatuur

Inleiding

Een colonoscopie wordt verricht om premaligne afwijkingen (met name adenomen) en vroege stadia van kanker in het colon op te sporen. Surveillance colonoscopieën bij erfelijke aanleg voor CRC leiden tot een reductie van de morbiditeit en mortaliteit van colorectaal carcinoom. 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.

Gebruikte middelen

In de meeste studies over dit onderwerp is de effectiviteit en veiligheid van polyethyleen glycol (PEG) onderzocht. PEG is een isotone en iso-osmolaire oplossing waarbij netto vrijwel geen water- en elektrolyt-absorptie of -secretie optreedt. Het nadeel van PEG is dat hiervan een groot volume gedronken moet worden (4 liter) en dat het door sommige patiënten niet goed verdragen wordt.

Het tweede meest gebruikte middel is natrium fosfaat (NaP). Dit is een hyperosmolare oplossing waarvan tweemaal een klein volume gedronken dient te worden (2 x 45 ml). Een nadeel is dat door dit middel plasma-water naar het maag-darmstelsel wordt getrokken en er een verschuiving in de elektrolytbalans kan plaats vinden.

Een derde belangrijk middel is sodium picosulfaat (SPS), dat net als NaP een hypersomolair klein-volume preparaat is. Dit middel wordt in Nederland niet gebruikt voor de voorbereiding van een colonoscopie.

Vergelijkende studies

Er zijn in de literatuur twee meta-analyses over de voorbereiding van een colonoscopie verschenen. In de meta-analyse van Tan werden PEG, NaP en SPS vergeleken (1).

In totaal zijn 29 randomized controlled trials (RCT's) geïnccludeerd met 6459 patiënten. In de 16 studies (3484 patiënten) waarin PEG en NaP met elkaar werden vergeleken, lieten 9 studies een betere voorbereiding met NaP zien, 6 studies een gelijk effect; in 1 studie was PEG superieur (OR voor een acceptabele voorbereiding (goed of excellent) was 0.75, 95% CI 0.65-0.88 ten gunste van NaP). Drie studies vergeleken PEG met SPS en lieten een trend zien voor een betere voorbereiding met PEG (OR 1.69, 95% CI 0.92-3.13). Drie studies vergeleken NaP en SPS en lieten een significant betere voorbereiding zien met NaP (OR 0.52, 95% CI 0.34-0.81).

Significant meer patiënten konden de volledige voorbereiding met NaP verdragen vergeleken met PEG (94% vs 71%, $p < 0.01$). Er was geen verschil in frequentie van bijwerkingen tussen PEG en NaP. Wel werd buikpijn vaker in de PEG groep gerapporteerd ($p < 0.01$) en duizeligheid in de NaP groep ($p < 0.01$).

In deze meta-analyse gaf NaP dus betere resultaten dan PEG. Ook in de eerder verschenen meta-analyse van Hsu waarin randomized controlled trials met PEG en NaP zijn geïnccludeerd, was NaP superieur (2).

Significant vaker werd de hele voorbereiding gebruikt in de NaP groep (RR voor incomplete voorbereiding; 0,23, 95%CI 0,18-0,28 ten gunste van NaP). Acceptabele voorbereiding (goed of excellent) werd vaker in de NaP groep gezien (RR 1.20, 95% CI 1.09-1.32 ten gunste van NaP). Er was geen verschil in bijwerkingen en er traden in beide groepen geen belangrijke complicaties op. Zeven van de 8 studies in de meta-analyse van Hsu komen terug in de meta-analyse van Tan.

Bijwerkingen van NaP

Een belangrijke bijwerking wordt gevormd door de water- en elektrolyt-verschuivingen die gevonden worden in de NaP groep. NaP voorbereiding geeft significant vaker hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie en hypernatriëmie, meestal echter zonder klinische symptomen (2) (1). Ook in meerdere randomized controlled trials, die niet in de bovenbeschreven meta-analyses zijn geïnccludeerd werden in de NaP groep deze elektrolyt-afwijkingen beschreven, zowel bij gebruik van tabletten als bij gebruik van een drank (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11). In de studie van Tjandra veroorzaakte toevoeging van 1 liter E-Lyte (een koolhydraat-electrolytoplossing) aan NaP minder hypokaliëmie en hypovolaëmie (12); dit onderwerp zal nog verder uitgezocht moeten worden

NaP kan complicaties geven bij patiënten met nierfunctiestoornissen, congestief hartfalen, ascites, megacolon of ileus. Er zijn enkele case-reports met een dodelijke afloop na gebruik van NaP, onder andere bij een patiënt met een ileus (13). In een case report werd een patiënt beschreven met een niertransplantatie die normale elektrolyten had voor inname van NaP. Deze patiënt ontwikkelde na inname van NaP een cardiorespiratoire arrest bij een hyperfosfataemie (14).

Periode van voorbereiding

Verschillende studies hebben zowel voor PEG als voor NaP bekeken of een inname op 1 dag of op 2 dagen beter is. Inname op twee dagen (de dag voor en de ochtend van de colonoscopie) reinigt de darm significant beter en wordt beter verdragen door de patiënt (15) (16) (17) (18).

Vele andere combinaties zijn onderzocht met andere doseringen van PEG en NaP met hierbij andere darmlavage preparaten zoals magnesiumcitraat, sennatabletten, bisacodyl, mannitol etc. Door de verscheidenheid van studies over genoemde opties is hier geen goede conclusie uit te trekken.

Referenties

- 1 - Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. [Colorectal Dis 2006;8:247-58](#).
- 2 - 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](#).
- 3 - Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, Dufayne 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](#).
- 4 - 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](#).
- 5 - 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](#).
- 6 - 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.](#)

7 - Huppertz-Hauss G, Bretthauer M, Sauar J, Paulsen J, Kjellevoid O, Majak B, et al. Polyethylene glycol versus sodium phosphate in bowel cleansing for colonoscopy: a randomized trial. [Endoscopy 2005;37:537-41.](#)

8 - 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.](#)

9 - 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.](#)

10 - 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.](#)

11 - 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.](#)

12 - Tjandra JJ, Tagkalidis P. Carbohydrate-electrolyte (E-Lyte) solution enhances bowel preparation with oral fleet phospho-soda. [Dis Colon Rectum 2004;47:1181-6.](#)

13 - 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.](#)

14 - Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. [J Clin Gastroenterol 2002;34:457-8.](#)

15 - 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.](#)

16 - Berkelhammer C, Ekambaram A, Silva RG. Low-volume oral colonoscopy bowel preparation: sodium phosphate and magnesium citrate. [Gastrointest Endosc 2002;56:89-94.](#)

17 - 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.](#)

18 - Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. [Dis Colon Rectum 1997;40:100-4.](#)

Overwegingen

In Nederland wordt polyethyleen glycol (PEG) frequent gebruikt en als goed ervaren door de endoscopisten, waardoor er meer ervaring en mogelijk hierdoor ook betere resultaten zijn met PEG. In de meeste ziekenhuizen wordt de voorbereiding verdeeld over twee dagen.

Het is goed mogelijk dat betere therapietrouw (door betere acceptatie) van natriumfosfaat (NaP) geleid heeft tot een betere effectiviteit. Hierbij is het van belang op te merken dat bij voorbereiding met NaP ook tenminste 3 liter heldere vloeistof gedronken dient te worden.

Gezien de beschreven bijwerkingen van NaP (waarvan enkele zeer ernstig) dient goed gekeken te worden naar eventuele contra-indicaties voor NaP. Hoewel er relatief weinig gegevens hierover zijn nemen wij de in de literatuur beschreven contra-indicaties voor het gebruik van NaP over: nierfunctiestoornis, hartfalen, recent doorgemaakt myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, leverziekten, ascites of zoutrestrictie, elektrolyt-afwijkingen of vertraagde colonpassage-tijd zoals bij ileus.

Patiënten geven vaak de voorkeur aan NaP. Het verdient de voorkeur om de verschillende opties voor voorbereiding met de patiënt te bespreken. Bij afwezigheid van contra-indicaties kan NaP voorgeschreven worden.

Uit de focusgroep ingesteld voor de ontwikkeling van de huidige richtlijn 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 voorbereiding van kinderen op colonoscopie geldt een ander protocol dan voor volwassenen.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn

een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde

terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof. dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch besliskundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?

4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 restrisiko 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom

Uitgangsvraag

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]?

Aanbeveling

De mogelijkheden voor sedatie, pijnbestrijding en darmvoorbereiding dienen voorafgaand aan de colonoscopie te worden besproken met de patiënt (zie richtlijn [sedatie buiten het OK complex](#)).

Om compliance met darmonderzoek te verhogen, is het aan te bevelen herinneringsbrieven toe te sturen met daarin een oproep voor het onderzoek.

Conclusies

Bij Lynch syndroom is bij mutatiedragers de compliance met periodieke colonoscopie hoger dan bij individuen uit deze families, die hun mutatiestatus niet kennen.

Niveau 3: C Lynch 1993 (3); Hadley 2004 (10); Halbert 2004 (15); Bleiker 2005 (16)

Pijn en gêne tijdens colonoscopie hebben een negatieve invloed op de compliance bij darmonderzoek.

Niveau 3: C Bleiker 2005 (16)

Het ondergaan van lavage voorafgaand aan het darmonderzoek wordt als het meest belastende deel van het onderzoek ervaren.

Niveau 3: C Bleiker 2005 (16)

Het aanbieden van sedatie zou de drempel voor darmonderzoek verlagen.

Niveau 3: C Bleiker 2005 (16)

Herinneringsbrieven, met daarin een oproep voor darmonderzoek, zijn positief geassocieerd met compliance.

Niveau 3: C Bleiker 2005 (16)

Angst, ontkenning, gebrek aan kennis over colonoscopie en financiële beperkingen kunnen leiden tot het uitstellen van endoscopisch onderzoek.

Niveau 4: D Lynch 1993 (3)

Samenvatting literatuur

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 (1) (2). Niet de effectiviteit van de periodieke controle is in het geding, maar wel het onvoldoende opvolgen van adviezen voor periodieke colonoscopie (3). Bij familiair colorectaal carcinoom varieerde het percentage compliance van 50% tot 80% (4) (5) (6) (7) (8) (9), bij Lynch syndroom van 63% tot 93% (10) (11) (12) (13) (2) (14).

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 (3) (10) (15) (16). 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 (10) en een gevoel van controle op de ontwikkeling van colorectaal carcinoom door het laten verrichten van periodiek onderzoek (15). In een Nederlandse studie waren ervaren obstakels bij het ondergaan van darmonderzoek zoals pijn en gêne negatief gecorreleerd aan compliance (16). De voorbereiding van de colonoscopie, de lavage, werd als het meest belastende onderdeel van het darmonderzoek genoemd (16). Tevens kwam in deze Nederlandse studie naar voren dat niet in alle ziekenhuizen sedatie bij colonoscopie werd aangeboden. Van de ondervraagden gaf 61% aan dat de mogelijkheid om sedatie te krijgen, de drempel om een colonoscopie 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 (3). In deze Amerikaanse studie speelden ziektekostenverzekeringen waarschijnlijk een andere rol spelen dan in de Nederlandse situatie.

Referenties

- 1 - Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Gastroenterology 1995;108:1405-11.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - Jass JR et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer in New Zealand. [Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:523-27.](#)
- 13 - Stanley AJ, Gaff CL, Aittomäki 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.](#)
- 14 - 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.](#)
- 15 - 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.](#)
- 16 - Bleiker EMA, Menko FH, Taal BG, Kluijft I, Wever LD, Gerritsma MA et al. Screening behavior of individuals at high risk for colorectal cancer. [Gastroenterology 2005;128:280-7.](#)
- 17 - Lewis SF, Jensen NM. Screening sigmoidoscopy. Factors associated with utilization. [J Gen Intern Med 1996;11:542-4.](#)
- 18 - 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.](#)
- 19 - Holt WS Jr. Factors affecting compliance with screening sigmoidoscopy. [J Fam Pract. 1991;32:585-9.](#)
- 20 - 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.](#)
- 21 - Cibula DA, Morrow CB. Determining local colorectal cancer screening utilization patterns. [J Public Health Manag Pract 2003;9:315-21.](#)

Overwegingen

Er werd geen relevante literatuur gevonden over compliance met adviezen voor controle op andere met Lynch syndroom geassocieerde tumoren, 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 éénmalige - opkomst voor darmonderzoek

(sigmoïdoscopie, colonoscopie) 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 (17) (18) (19) (20) (21) (8).

Uit de focusgroep, ingesteld voor de ontwikkeling van de huidige richtlijn bleek, dat het voor patiënten belangrijk is dat de specialisten die de endoscopie uitvoeren over de procedure goed communiceren met de patient.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat

gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-

Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiare darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd

aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Gynaecologische surveillance Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Is bij Lynch syndroom surveillance op endometrium- en ovariumcarcinoom zinvol?

Aanbeveling

Vrouwen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom moeten goed worden voorgelicht over het risico op endometriumcarcinoom.

Zij dienen voorlichting te krijgen over de mogelijkheden en beperkingen van surveillance op endometriumcarcinoom en moeten voorlichting krijgen over de vroege symptomen. Strikte advisering voor of tegen surveillance is op grond van de beperkte literatuur niet rationeel. In geval van surveillance is de effectiviteit van jaarlijkse endometriumbiopsie hoger dan van uitsluitend transvaginale echoscopie.

Vrouwen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom hebben een verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Voor ovariumcarcinoom zijn geen vroege symptomen bekend en zijn de bestaande screeningsmethoden niet bewezen effectief.

De mogelijkheid van preventieve hysterectomie met meenemen van beide adnexa dient besproken te worden, in het bijzonder in geval van laparotomie bij een bewezen MMR-mutatiedraagster en een voltooid gezin.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat (jaarlijkse) surveillance van het endometrium middels transvaginale echoscopie premaligne laesies van het endometrium kan opsporen.

Niveau 3: C Rijcken 2003 (2); Renkonen-Sinisalo 2006 (3)

Surveillance is effectiever wanneer naast transvaginale echoscopie ook endometriumbiopsie wordt verricht.

Niveau 3: C Renkonen-Sinisalo 2006 (3)

Ondanks jaarlijkse surveillance met behulp van transvaginale echoscopie met of zonder endometriumbiopsie worden er toch interval endometriumcarcinomen gevonden. Een verbeterde overleving door surveillance is in geen van de studies aangetoond.

Niveau 3: C Dove-Edwin 2002 (1); Rijcken 2003 (2); Renkonen-Sinisalo 2006 (3)

Samenvatting literatuur

Het life time risico op endometriumcarcinoom bij Lynch syndroom is 25-70%. Voor ovariumcarcinoom geldt een life time risico van ongeveer 10% ([zie hoofdstuk incidentie en risico's](#)).

Er zijn twee retrospectieve cohortstudies over gynaecologische surveillance bij Lynch syndroom (1) (2). 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 (1). In de tweede studie werden gedurende 197 patiëntjaren drie premaligne laesies van het endometrium gevonden bij transvaginale echoscopie. Eén patiënte had een symptomatisch intervalcarcinoom van het endometrium, stadium IIA (2). 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 (3). Van 175 mutatie draagsters werden 759 persoonsjaren geëvalueerd waarbij vier van de 14 gediagnosticeerde endometriumcarcinomen gevonden zijn door transvaginale echoscopie, acht van de 14 door endometriumbiopsie waarbij met deze laatste techniek ook nog bij 14 patiënten een potentieel premaligne hyperplasie van het endometrium ontdekt werd. Vier gevallen van ovariumcarcinoom traden tijdens deze periode op, maar geen ervan werd tijdens de surveillance gevonden.

Referenties

1 - 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](#).

2 - 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](#).

3 - 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](#).

- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - 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.](#)
- 13 - 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.](#)
- 14 - Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. [Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:288-96.](#)
- 15 - 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 Lynch syndrome. [N Engl J Med 2006;354:261-9.](#)
- 16 - 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.](#)

Overwegingen

In negen cohortstudies, waarvan drie prospectieve en zes retrospectieve naar de effectiviteit van surveillance op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een *BRCA1/2* mutatie of familiale eierstokkanker bleek deze surveillance niet effectief (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12). Op grond van de literatuur over de effectiviteit van ovariële surveillance bij *BRCA1/2* mutatiedraagsters is effectiviteit van deze surveillance bij Lynch syndroom met een relatief licht verhoogde kans op ovariumcarcinoom niet te verwachten.

Vrouwen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom weten dat zij een hoog risico hebben op endometriumcarcinoom en een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Jaarlijkse surveillance kan helpen de psychische belasting van deze kennis te dragen. Regelmatig contact met en voorlichting door een gynaecoloog kunnen er voorts aan bijdragen dat een vrouw bij vroege symptomen van endometriumcarcinoom (abnormaal vaginaal bloedverlies) zich tot een arts wendt voor nadere diagnostiek, met daardoor een hoge kans op het vinden van een laag stadium van endometriumcarcinoom.

De mediane leeftijd waarop endometriumcarcinoom optreedt, is 45-50 jaar (13). Gezien de leeftijd van voorkomen van endometriumcarcinoom bij Lynch syndroom wordt een startleeftijd voor surveillance geadviseerd van 30-35 jaar waarbij op basis van de literatuur geen advies over de eindleeftijd te geven is. De vijfjaarsoverleving na behandeling van endometriumcarcinoom bij Lynch syndroom is hoog, > 80%. Het is niet te verwachten dat door regelmatige surveillance de overleving na behandeling van endometriumcarcinoom aantoonbaar verbetert, zeker niet indien door goede voorlichting patiënten in geval van abnormaal bloedverlies zich direct tot een arts wenden. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van orale anticonceptiva het risico op het ontstaan van zowel endometrium- als ovariumcarcinoom blijvend vermindert, maar deze studies zijn niet specifiek verricht bij patiënten met Lynch syndroom (14).

Recent verscheen een studie (15), waarin preventieve operatie (hysterectomie, adnectomie) bij MMR-mutatiedraagsters werd voorgesteld, ter preventie van endometrium- en ovariumcarcinoom. De aanbeveling berustte op een retrospectieve studie, waarin het optreden van genoemde tumoren werd vergeleken tussen een groep vrouwen, die wel en een groep vrouwen, die geen profylactische operatie hadden ondergaan. Gezien de retrospectieve aard van de studie blijft een aantal vragen over de voor- en nadelen van preventieve hysterectomie en adnectomie

voor deze groep vooralsnog onbeantwoord. Er ontbreken prospectieve studies naar de effecten van profylactische chirurgie op de incidentie van en sterfte door gynaecologische tumoren bij Lynch syndroom en naar nadelige effecten van chirurgische interventie.

De werkgroep is van mening, dat patiënten gecounselled dienen te worden over genoemde gegevens over preventieve chirurgie. In het bijzonder in geval van laparotomie bij een bewezen MMR-mutatiedraagster met een voltooid gezin dient de mogelijkheid van preventieve hysterectomie met medeneming van beide adnexa besproken te worden ([15](#)) ([16](#)).

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet

aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

			Leeftijd individu				
			Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%	
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%	
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%	
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%	

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het APC-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het MUTYH-gen. Daarmee heeft de term MAP (MUTYH geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof. dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen-database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiare darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd

aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Familiair CRC surveillance

Uitgangsvraag

Bij welke personen met familiair colorectaal carcinoom is colonoscopische surveillance zinvol voor preventie en vroege detectie van colorectaal carcinoom en hoe moet men deze uitvoeren?

Deze module is onderverdeeld in submodules:

- start en interval colonoscopische surveillance
- voorbereiding colonoscopie
- compliance met colonoscopische surveillance

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het

multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma carcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Start en interval colonoscopische surveillance Familiair CRC

Uitgangsvraag

Bij welke personen met familiair colorectaal carcinoom is colonoscopische surveillance zinvol voor preventie en vroege detectie van colorectaal carcinoom?

Aanbeveling

Voor individuen met familiair colorectaal carcinoom (CRC) (matig verhoogd risico op CRC; lifetime risico groter dan 10%) is de aanbeveling om vanaf de leeftijd van 45 jaar 1x/6 jaar een colonoscopie te verrichten.

Indien er 3 of meer adenomen of een adenoom > 10 mm wordt gevonden wordt aanbevolen de frequentie te verhogen naar 1 keer per 3 jaar. Vervolgens komt surveillance volgens de richtlijn follow-up na polypectomie in aanmerking. De duur wordt bepaald door de klinische conditie van de patiënt.

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 risico ongeveer rond de 10% en is de aanbeveling om vanaf de leeftijd van 45 jaar 1x/6 jaar een colonoscopie te verrichten.

Voor individuen > 70 jaar met 2 eerstegraads familieleden met CRC kan een éénmalige colonoscopie worden verricht. Voor een individu met 2 eerstegraads familieleden met CRC > 70 jaar kan een éénmalige colonoscopie op de leeftijd van 65 jaar worden overwogen.

Conclusies

Het is aannemelijk dat regelmatige colonoscopische 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 (1); Dove Edwin 2006 (2)

Er zijn aanwijzingen dat het interval tussen de colonoscopieën 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 (3)

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 (1); Dove-Edwin 2006 (2)

Het is aannemelijk 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 (3)

Samenvatting literatuur

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 familie-anamnese, 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 6-jaarlijkse colonoscopie wordt geadviseerd voor individuen met een risico boven deze grenswaarde. In voorbeelden van stambomen wordt getoond, welke leden van een familie voor periodieke colonoscopie in aanmerking komen.

Bij welke leden uit families met familiair colorectaal carcinoom is colonoscopische 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 twee prospectieve observationele studies van Dove-Edwin met een lange follow-up waarin colonoscopische surveillance werd geëvalueerd (1) (2). Eindpunt van beide 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 familie-anamnese voor CRC. Er werd nagegaan, wat de opbrengst was van de initiële en de vervolg-colonoscopieën. Individuen werden onderverdeeld in twee risicogroepen met respectievelijk een matig en een sterk verhoogd risico op CRC: I: een matig verhoogd risico, onderverdeeld in groep 1: 1 eerstegraads familielid met CRC < 45 jaar, groep 2: 2 eerstegraads familieleden met CRC of 1 eerstegraads en 1 tweedegraads familielid, welke eerstegraads familieleden van elkaar zijn, met CRC, groep 3: 3 familieleden met CRC, over 2 generaties, 1 is eerstegraads familielid van de andere twee, maar geen persoon met CRC < 50 en groep II met een sterk verhoogd risico, ofwel subgroep groep 4: families die voldeden aan de Amsterdam I of II criteria en families met een MMR-mutatie.

Een surveillance colonoscopie 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 colonoscopie 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 colonoscopie 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 risico groep gevonden (advanced adenoma 5% vs 1.7% ($p < 0.01$) en CRC 1% vs 0.1% ($p < 0.05$)). De sterfte aan darmkanker bij individuen uit de groep met het matig verhoogde risico was ongeveer vergelijkbaar met de verwachte waarde in de algemene populatie. De sterfte aan darmkanker 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 colonoscopische 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 risico-groepen (groep 1-3) voldoende kan zijn, indien er bij colonoscopie geen advanced neoplasie is gevonden. Indien er advanced neoplasie wordt gevonden werd een 3-jaarlijkse surveillance colonoscopie geadviseerd.

In de tweede prospectieve studie van 97 families, die voldeden aan de Amsterdam criteria of met een dominant overervingpatroon (CRC bij ≥ 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 colonoscopie onderzocht voor de periode 1987 tot en met 2003 (2).

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 colonoscopie 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 colonoscopie 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.

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 (3).

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 colonoscopie 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 colonoscopieën. 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%, $p=0.05$) (4).

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 (5) (6) (7).

Referenties

- 1 - 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](#).
- 2 - 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](#).
- 3 - 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](#).
- 4 - 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](#).
- 5 - 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](#).
- 6 - Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, Armitage NC. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. [Gut 1998;42:71-75](#)
- 7 - Syrigos 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](#).

Overwegingen

Voor de klinische praktijk lijkt het gebruik van lifetime risico 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 risico van 10%. Het lijkt zinvol om bij een lifetime risico van meer dan 10% surveillance te overwegen (beslissing werkgroep).


Risicogroepen

Hieronder 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 colonoscopisch onderzoek.

stamboom individuen een eerstegraadsverwant CRC



individuen met een eerstegraads verwanten CRC

individuen 2 eerste graads verwanten CRC

individueel een eerstegraadsverwanten CRC onder leeftijd 50 jaar

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.

Frequentie van colonoscopieën

De optimale frequentie van de surveillance colonoscopieën is moeilijk aan te geven. In de meeste internationale literatuur wordt een interval van 5 jaar geadviseerd. Waarschijnlijk bevordert een eenduidig advies het opvolgen van verschillende in de praktijk gehanteerde richtlijnen, te weten de [richtlijn follow-up na polypectomie](#), [follow-up na CRC](#) en de huidige richtlijn erfelijke darmkanker.

Een surveillance-interval van 6 jaar na een negatieve colonoscopie lijkt op basis van de beperkte literatuur acceptabel. Dit is conform de richtlijn follow-up na polypectomie in geval van sporadische adenomen. Indien er bij colonoscopie 3 of meer adenomen worden gevonden of een adenoom > 10 mm wordt een surveillance-interval van 3 jaar geadviseerd. Wanneer er bij de follow-up colonoscopie na 3 jaar geen afwijkingen worden gevonden kan het interval weer terug naar 6 jaar.

In de literatuur wordt ook de mate van dysplasie van adenomen als parameter voor follow-up gebruikt. Omdat er echter belangrijke interobserver-variatie bestaat bij het beoordelen van laag- en hooggradige dysplasie wordt in deze richtlijn deze parameter buiten beschouwing gelaten.

Bij individuen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC kan een éénmalige colonoscopie worden verricht. Voor een individu met twee eerstegraads familieleden met CRC > 70 jaar kan een éénmalige colonoscopie op de leeftijd van 65 jaar worden overwogen.

Gegevens van de FACT studie waarbij patiënten met familiair CRC worden gerandomiseerd tussen een follow-up periode van van 3 of van 6 jaar zullen hopelijk meer duidelijkheid geven over de optimale frequentie. De eerste resultaten van deze studie worden in 2008 verwacht.

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 surveillance gestart worden op de leeftijd van 45 jaar. In individuele situaties kan hiervan afgeweken worden en kan op jongere

leeftijd worden gestart.

Follow-up na CRC

Er zijn geen specifieke aanbevelingen te geven voor CRC-patiënten met familiair CRC. Colonoscopie is geïndiceerd tot maximaal 3 maanden postoperatief, indien deze niet preoperatief is uitgevoerd vanwege een stenoserende tumor of wanneer er twijfel is over de accuraatheid van de pre-operatieve colonoscopie. Vervolgens wordt een colonoscopie na 3 jaar verricht (er was immers advanced neoplasie in de vorm van CRC), conform de richtlijn follow-up na poliepectomie. Het is op basis van de literatuur niet duidelijk tot welke leeftijd surveillance colonoscopie geïndiceerd is. Dit zal met name afhangen van de klinische conditie van de patiënt.

Andere methoden van surveillance

Momenteel zijn er geen aanwijzingen dat een andere surveillance-methode dan colonoscopie even goed of beter is. Met colonoscopie kan tevens direct weefsel verkregen worden voor diagnostiek en kan een polypectomie als behandeling verricht worden. Wel is het van belang zich te realiseren dat colonoscopie een belastend onderzoek is. Er moet een goede darmvoorbereiding plaatsvinden en het onderzoek duurt 30-45 minuten. Daarnaast is er bij een screenings-colonoscopie een klein risico (0.2%) op complicaties zoals bloedingen en perforaties.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het

multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mamma carcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mamma carcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Vorbereiding colonoscopie bij Familiair RCR

Uitgangsvraag

Welke voorbereiding kan het best worden gebruikt voor het reinigen van het colon voor een surveillance colonoscopie met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en acceptatie?

Aanbeveling

zie voorbereiding colonoscopie: lynch syndroom

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, md-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer

betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatkarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heteroog wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties).

Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Compliance met colonoscopische surveillance voor Familiair CRC

Uitgangsvraag

Hoe kan de compliance met preventieve maatregelen van het 'at-risk' individu worden geoptimaliseerd ten aanzien van periodiek darmonderzoek en controle op overige met Familiair CRC, Lynch syndroom (A)FAP- en MAP gerelateerde tumoren?

Aanbeveling

Zie module Compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom.

Samenvatting literatuur

Zie hoofdstuk [Compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom](#).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk

tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en

gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Adenomateuze polyposis surveillance

Uitgangsvraag

Bij welke personen is colonoscopische surveillance zinvol voor preventie en vroege detectie van adenomateuze polyposis en hoe moet men deze uitvoeren?

Deze module is onderverdeeld in submodules:

- voorbereiding endoscopie
- compliance met endoscopische surveillance
- duodenum

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Aanbeveling

Zie bij gerelateerde modules module: behandeling colon rectum

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialist](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Vorbereiding endoscopie Adenomateuze polyposis

Uitgangsvraag

Welke voorbereiding kan het best worden gebruikt voor een surveillance endoscopie met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en acceptatie?

Aanbeveling

zie gerelateerde module: voorbereiding colonoscopie Lynch syndroom

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis.

Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch besliskundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiere darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Compliance met endoscopische surveillance Adenomateuze polyposis

Uitgangsvraag

Hoe kan de compliance met preventieve maatregelen van het 'at-risk' individu worden geoptimaliseerd ten aanzien van periodiek darmonderzoek en controle op overige met adenomateuze polyposis gerelateerde tumoren?

Aanbeveling

zie bij gerelateerde modules: compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom

Samenvatting literatuur

Zie hoofdstuk [Compliance met colonoscopische surveillance Lynch syndroom](#).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk

tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heteroog wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en

gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Surveillance - Duodenum

Uitgangsvraag

Zie module behandeling duodenum

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat

gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-

Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen-database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiare darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd

aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Behandeling Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Deze module is onderverdeeld in submodules.

- Colectomie
- Chemopreventie

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer

betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heteroog wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties).

Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch besliskundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Colectomie

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

In geval er een indicatie is voor partiële of subtotale colectomie bij een patiënt met Lynch syndroom is het aan te bevelen een subtotale colectomie te verrichten met aanleggen van een ileorectale anastomose.

Bij oudere patiënten (> 60 jaar) is een partiële colectomie te rechtvaardigen, aangezien de overlevingswinst van een subtotale versus een partiële colectomie waarschijnlijk zeer gering is.

Indien in individuele gevallen besloten wordt gemotiveerd van de aanbeveling af te wijken dan is nauwkeurige endoscopische surveillance van het resterende colon aangewezen ([zie hoofdstuk start en interval colonoscopische surveillance](#)); na een subtotale colectomie is nauwkeurige endoscopische surveillance van het resterende rectum aangewezen.

Conclusies

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

Niveau 2: B Van Dalen 2003 (1); Mecklin 1993 (2)

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

Niveau 2: B Van Dalen 2003 (1); Mecklin 1993 (2)

Er zijn aanwijzingen, op grond van een beslisanalyse, dat naarmate een patiënt jonger is, een subtotale colectomie 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 (3)

Samenvatting literatuur

De consequenties van een subtotale colectomie en van een partiële (hemi- of segmentele) colectomie zijn met elkaar vergeleken in twee 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 CRC die een partiële colectomie hadden ondergaan er 16 een metachroon colorectaal carcinoom (CRC) hadden ontwikkeld, versus geen van de 23 patiënten bij wie een subtotale colectomie was verricht (1). In een Finse studie werd bij 15 van de 37 HNPCC-patiënten die een partiële colectomie hadden ondergaan een metachrone neoplasie vastgesteld tegenover 4 van de 17 bij wie een subtotale colectomie was verricht (2). De auteurs van beide artikelen concludeerden dat bij patiënten met HNPCC 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 subtotale colectomie 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 subtotale colectomie de voorkeur verdient, maar dat bij oudere patiënten een partiële colectomie gerechtvaardigd kan zijn (3).

Referenties

1 - 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](#).

2 - Mecklin JP, Järvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. [Dis Colon Rectum 1993;36:927-9](#).

3 - 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](#).

Overwegingen

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

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

			Leeftijd individu				
			Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%	
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%	
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%	
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%	

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door TP53-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen-database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiare darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd

aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Chemopreventie

Uitgangsvraag

Er zijn geen gegevens over chemopreventie bij patiënten met Lynch syndroom.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat

gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door APC- respectievelijk MUTYH-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-

Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl . De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiare darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd

aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Behandeling Familiair CRC

Uitgangsvraag

Voor behandeling van familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijnen [coloncarcinoom](#) en [rectumcarcinoom](#) www.oncoline.nl.

Conclusies

Voor behandeling van familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijnen [coloncarcinoom](#) en [rectumcarcinoom](#).

Samenvatting literatuur

Voor behandeling van familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijnen [coloncarcinoom](#) en [rectumcarcinoom](#).

Overwegingen

Voor behandeling van familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijnen [coloncarcinoom](#) en [rectumcarcinoom](#).

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk

tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heteroog wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en

gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Behandeling Adenomateuze polyposis

Uitgangsvraag

Deze module is onderverdeeld in submodules.

- Colon en rectum
- Duodenum
- Desmoidtumoren

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdt-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van

genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC),

familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiäre en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Colon en rectum

Uitgangsvraag

Welk beleid voor colorectale polyposis komt in aanmerking bij patiënten met FAP, AFAP en MAP?

Aanbeveling

Surveillance tot aan colectomie

Het verdient aanbeveling om bij mutatiedragers of risicodragers van klassieke FAP regelmatig endoscopische surveillance te verrichten: vanaf 10-12 jaar tweejaarlijks middels sigmoïdoscopie.

Het verdient aanbeveling bij mutatiedragers of risicodragers van AFAP of MAP regelmatig endoscopische surveillance te verrichten: vanaf 18 jaar tweejaarlijks middels colonoscopie.

De surveillance endoscopiën worden bij voorkeur met chromoendoscopie verricht.

Behandeling voorafgaand aan de colectomie

De aangewezen behandeling voor patiënten met adenomateuze polyposis is colectomie.

Voorafgaand aan deze operatie is endoscopische of medicamenteuze behandeling niet geïndiceerd.

Colectomie

Een 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 na de middelbare- schoolleeftijd.

Indicaties voor de verschillende operaties:

De keuze colectomie en ileorectale anastomose (IRA) versus proctocolectomie met ileo-anaal pouch anastomose (IPAA) dient met name op basis van het aantal rectale adenomen gemaakt te worden; bij > 20 rectumadenomen is het raadzaam een IPAA te verrichten.

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. De keuze zal bepaald worden door de individuele chirurg en de ervaring van de chirurg met verschillende technieken.

Een laparoscopische pouch procedure is technisch mogelijk, maar heeft vooralsnog alleen het voordeel van een beter cosmetisch resultaat. Indien dit voor een patiënt van doorslaggevend belang is, dan is het de procedure van keuze.

Surveillance na colectomie

Na subtotale colectomie bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van het rectosigmoïd.

Na proctocolectomie met ileo-anaal pouch bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van de pouch.

Behandeling na colectomie

Grotere adenomen (> 5 mm) in restrectum of pouch dienen endoscopisch verwijderd worden. Indien deze op de ileo-anaal naad ontstaan, multipel zijn, hooggradige dysplasie vertonen en/of groot zijn moet chirurgische behandeling overwogen worden.

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

Conclusies

Endoscopische surveillance tot aan colectomie

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

Niveau 4: D Giardiello 2001 (1); Polyposis Registry 2006 (3)

In geval van AFAP in de familie wordt door experts surveillance vanaf 18 jaar middels colonoscopie geadviseerd. Voor MAP wordt er in de literatuur geen eenduidig schema voor surveillance gegeven.

Niveau 4: D Giardiello 2001 (1); Polyposis Registry 2006 (3); 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 colectomie. Geadviseerd wordt om voorafgaand frequente endoscopische surveillance te verrichten en op grond van deze bevindingen het moment van operatie te bepalen.

Niveau 4: D Giardiello 2001 (1); Kartheuser 2006 (2)

Er bestaat voorafgaand aan colectomie bij FAP geen indicatie voor endoscopische of medicamenteuze behandeling.

Niveau 4: C Giardiello 2004 (6); D Fornasari 2006 (4); Leite 2005 (5)

Colectomie

Een 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 (1); Kartheuser 2006 (2)

De keuze van de operatie, colectomie en ileorectale anastomose (IRA) versus proctocolectomie met ileo-anaale pouch anastomose (IPAA), dient bepaald te worden door het aantal poliepen in het rectum. Meer dan 20 adenomen, tapijtvorming van poliepen en ernstige dysplasie zijn goede redenen om primair een IPAA te adviseren. Indien er minder dan 20 adenomen in het rectum aanwezig zijn dan is IRA de operatie van keuze.

Niveau 3: C Church 2003 (14); D Church 2006 (20)

Bij IPAA heeft zowel de mucosectomie met handgeknoopte anastomose als de anastomose met de dubbele stapeling techniek een risico 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.

Niveau 2: B Van Duijvendijk 1999 (8); Remzi 2001 (23)

Het chirurgisch transanaal strippen van achtergebleven mucosa na de dubbele stapeling techniek is bijna altijd mogelijk en relatief eenvoudig. Er is een blijvende controversie tussen chirurgen over de techniek van voorkeur bij het verrichten van IAA (mucosectomie en handgeknoopte anastomose versus anastomosering met behulp van de dubbele stapeling techniek). Van belang voor de discussie is dat alle patiënten onafhankelijk van de toegepaste techniek endoscopische controle van de anastomose dienen te ondergaan.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Laparoscopische pouch procedures lijken een aantrekkelijk alternatief voor de jonge patiëntengroep met FAP en deze procedure is technisch mogelijk. De voordelen blijven vooralsnog beperkt tot een beter cosmetisch resultaat.

Niveau 3: B Maartense 2004 (19)

Surveillance na colectomie

Na subtotale colectomie met IRA adviseren de meeste experts ½-1 jaarlijkse surveillance van het rectosigmoid.

Niveau 4: D Giardiello 2001 (1); Polyposis Registry 2006 (3)

Na totale colectomie met ileo-anaale pouch adviseren de meeste experts ½-1 jaarlijkse surveillance.

Niveau 4: D Kartheuser 2006 (2); Church 2006 (20)

Er is geen expert advies 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 (24)

Behandeling na colectomie

In geval van adenomen in het rest-rectum of de pouch na colectomie kunnen deze endoscopisch verwijderd worden. Indien deze op de ileo-anaale naad ontstaan, multipel en/of groot zijn dient chirurgische behandeling overwogen te worden.

Niveau 4: D Church 2006 (20); Karthaus 2006 (2)

Er bestaat mogelijk een rol 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.

Niveau 3: B Steinbach 2000 (25); Labayle 1991 (26); Higuchi 2003 (27)

Samenvatting literatuur

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 òf vanaf het moment dat klinisch de diagnose adenomateuze polyposis gesteld wordt. Indien er multipole poliepen zijn ontstaan is endoscopische surveillance niet betrouwbaar en is colectomie de aangewezen behandeling (1) (2). 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. Soms is een aanvullende behandeling (medicamenteus, endoscopisch of chirurgisch) wenselijk of noodzakelijk.

Endoscopische surveillance tot aan colectomie

Endoscopische surveillance wordt geïndiceerd geacht vanaf het moment dat

1. de klinische de diagnose adenomateuze polyposis wordt gesteld,
2. de aanleg voor adenomateuze polyposis op DNA-niveau wordt vastgesteld of
3. de aanleg niet d.m.v. presymptomatische DNA-diagnostiek uitgesloten kan worden (indien er namelijk bij de indexpatiënt geen pathogene mutatie gevonden is).

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 sigmoidoscopie (1) (3). In geval van attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP) wordt geadviseerd surveillance op 18-jarige leeftijd te starten met 2-jaarlijkse colonoscopie (1) (3). Voor *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP) worden in de literatuur nog geen duidelijke 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), maar hierover bestaan onvoldoende gegevens (4) (5).

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 (6).

Colectomie

Er zijn drie chirurgische opties voor patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP): colectomie met ileorectale anastomose (IRA), proctocolectomie met ileo-anale pouch anastomose (IPAA) en ten slotte proctocolectomie met eindstandig ileostoma (EIS). In tabel 1 zijn de voor- en nadelen van de verschillende operatietechnieken samengevat. 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.

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 (7) (8) (9). 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 (10). Het belangrijkste risico van de IRA is de ontwikkeling van een maligniteit in het achtergebleven rectum. Dan dient alsnog proctectomie te worden verricht. Ook is er een groep patiënten die om andere redenen (progressie van het aantal poliepen en/of mate van dysplasie) alsnog een proctectomie moet ondergaan. 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 (11) (12) (13). Deze grote spreiding in percentages kan worden verklaard door het verschil in indicaties voor de keuze van IRA dan wel IPAA (14). Daarnaast werd in de periode vóór de introductie van de IPAA vaker gekozen voor een IRA aangezien het alternatief alleen EIS was.

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 (7) (13). Church vond een risico op het alsnog moeten ondergaan van een proctectomie tijdens de follow-up van 0% bij patiënten met minder dan 5 rectumadenomen en minder dan 1000 colonadenomen (15). 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%.

Proctocolectomie met ileo-anale pouch anastomose (IPAA)

De IPAA, de techniek om de ileum-pouch met het anale kanaal te anastomosen, 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 (2). 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 (16) (17). Ook de klassieke mucosectomie heeft echter een risico op achterlaten van rectummucosa en ontwikkeling van poliepen. Van Duijvendijk onderzocht middels 'life-table' analyse bij 126 patiënten het cumulatieve risico op ontwikkeling van poliepen ter plaatse van de ileo-anale anastomose bij beide technieken. Er was een risico van 31% binnen zeven jaar na de dubbele stapeling techniek in vergelijking met een risico van 10% voor de mucosectomie en handgeknoopte anastomose ($p=0.03$) (18).

De rol van laparoscopie

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. Er is slechts één gerandomiseerde trial waarin de laparoscopische IPAA wordt vergeleken met de open techniek, elk bij 30 patiënten (19). 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. Overigens vonden patiënten in de laparoscopische groep het cosmetische resultaat wel significant beter.

Tabel 1 Voor- en nadelen van verschillende operatietechnieken voor FAP (20).

Operatie	Indicaties	Contra-indicaties	Voordelen	Nadelen
IRA	< 20 rectumadenomen	Colon- of rectumcarcinoom	Gemakkelijke operatie laparoscopisch mogelijk Goede functie	Laat rectum in situ met carcinoomrisico Surveillance noodzakelijk
IPAA	> 20 rectumadenomen Colon- of rectumcarcinoom	Slechte anale sfincterfunctie Geavanceerd rectumcarcinoom	Geen risico op rectumcarcinoom In sommige centra ook laparoscopisch mogelijk Voorkomt permanent ileostoma	Surveillance noodzakelijk Continentie minder Complexe procedure Tijdelijk stoma kan noodzakelijk zijn
EIS	> 20 rectumadenomen Slechte anale sfincterfunctie Geavanceerd rectumcarcinoom	Patiëntenvoorkeur	Kleinste risico op GI carcinoom Kleinste complicatierisico en kleinste kans op re-operatie	Blijvend stoma Mogelijke stoma-dysfunctie of hernia

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 (11) (12) (13) (21) (22) (15). 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 (1) (3).

Surveillance na IPAA

Patiënten met FAP hebben na een colectomie met ileo-anale pouchreconstructie (IPAA) nog steeds een risico op adenomen en carcinomen. Deze kunnen ontstaan in het native colonslijmvlies op de ileo-anale naad of in de pouch zelf (2). Aangezien dit type operatie pas sinds ongeveer 20 jaar verricht wordt bestaan er nog geen series met lange follow-up.

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 Europese studie van Van Duijvendijk was het cumulatief risico op adenomen na een follow-up periode van 7 jaar 31% versus 10% (8); in een Amerikaans onderzoek was het risico 28% versus 14% na een follow-up van 4 tot 6 jaar (23). Er is inmiddels ook een aantal carcinomen ter hoogte van de ileo-anale naad beschreven (2). De kans op adenomen in de pouch neemt vanaf het tijdstip van operatie geleidelijk toe, waarbij prevalenties van 8-62% zijn gerapporteerd (2).

Er zijn geen prospectieve onderzoeken gepubliceerd over de effectiviteit van surveillance bij patiënten met een IPAA. Desalniettemin wordt jaarlijkse endoscopische surveillance van de pouch geadviseerd (2) (20). Enkele auteurs adviseren het interval te verkorten tot een half jaar

als er adenomen met ernstige dysplasie aanwezig zijn (2).

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 (24).

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 (20). 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 (25) (26) (27) waarbij NSAID's een gunstig effect op de dichtheid van de adenomen hadden (zie tabel 2). 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 (28). 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.

tabel 2 Gerandomiseerde studies van NSAID chemopreventie bij FAP na ileorectale anastomose

Studie-orgaan	Geneesmiddel	Duur studie/ aantal patiënten	Uitkomst	Referentie
Rectum na IRA	Celecoxib 100 mg 2dd	6 mnd / 32	poliepen - 14.6 %	Steinbach 2000 (25)
Rectum na IRA	Celecoxib 400 mg 2dd	6 mnd / 30	poliepen - 30.7%	Steinbach 2000 (25)
Rectum na IRA	Sulindac 300 mg /dg vs placebo cross over	4 mnd / 10	poliep regressie bij 9 op Sulindac vs progressie bij 7 op placebo p<0.01	Labayle 1991 (26)
Rectum na IRA	Rofecoxib 25 mg/dg	9 mnd / 12	poliepen - 6.8%	Higuchi 2003 (27)

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 (2). Adenomen op de ileo-anale naad van de pouch zijn endoscopisch lastig te verwijderen. Transanale chirurgische resectie lijkt vooralsnog de aangewezen behandeling. Bij een grote rand natief colonslijmvlies met multipole adnomen valt een re-operatie van de pouch te overwegen (2). Over medicamenteuze secundaire profylaxe van adenomen bij pouches zijn geen prospectieve studies beschreven. Vooralsnog lijkt er geen plaats voor medicamenteuze interventie.

Referenties

- 1 - Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001;121:198-213.
- 2 - 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.
- 3 - The Polyposis Registry. London, UK. Protocol for the management of patients with polyposis. A guide for medical staff, 2006.
- 4 - Fornasari 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.

- 7 - Setti-Carraro P, Nicholls RJ. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial polyposis. [Br J Surg 1996;83:885-92.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - 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.](#)
- 13 - 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.](#)
- 14 - Church J, Burke C, McGannon E, Patean 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.](#)
- 15 - 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.](#)
- 16 - 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.](#)
- 17 - Vrouwenraets 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.](#)
- 18 - Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, Bülow S, Kuijpers 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.](#)
- 19 - 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.](#)
- 20 - Church J. In which patients do I perform IRA, and why? [Fam. Cancer 2006;5:237-40.](#)
- 21 - 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.](#)
- 22 - Church J, Burke C, McGannon E, Patean O, Clark B. Predicting polyposis severity proctoscopy: How reliable is it? [Dis Colon Rectum 2001;44:1249-54.](#)
- 23 - 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.](#)
- 24 - Attanoos R, Billings PJ, Hughes LE, Williams GT. Ileostomy polyps, adenomas, and adenocarcinomas. [Gut 1995;37:840-4.](#)
- 25 - 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.](#)
- 26 - 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.](#)
- 27 - 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.](#)
- 28 - Meyskens FL Jr. Chemoprevention of FAP with sulindac. [Curr Oncol Rep. 2002;4:463.](#)
- 29 - Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJ, Atikin 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.](#)
- 30 - 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.](#)

Overwegingen

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

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 coloncarcinomen op zeer jonge leeftijd zijn voorgekomen, zoals beschreven voor personen met de 1309 deletie van het APC-gen.

Chromo-endoscopie maakt kleine adenomen beter zichtbaar (29) (30). 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) of bij surveillance van restrectum of pouch.

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.

Gezien het feit dat er onvoldoende niveau van bewijs is bij de keuze van de verschillende operatietechnieken dienen de voor- en nadelen van de verschillende technieken altijd uitvoerig met de patiënt besproken te worden. Op grond van het risico op het achterlaten van rectumslijmvlies bij de IPAA (18) en het daaruit voortvloeiende risico op adenomen is er een heftige discussie tussen chirurgen ontstaan welke techniek de voorkeur verdient. Belangrijk is dat beide groepen patiënten endoscopische follow-up van de ileo-anale anastomose dienen te ondergaan. Het is echter relatief eenvoudig om, indien er rectummucosa is achtergebleven waarin vervolgens adenomen ontstaan, de achtergebleven mucosa in een latere fase transanaal te strippen. Gegevens over de effectiviteit van deze benadering ontbreken vooralsnog.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van

tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatscarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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 behandelende specialisten is nodig voor het traject van behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialisten van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke

tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Duodenum

Uitgangsvraag

Welk beleid voor duodenale polyposis komt in aanmerking bij patiënten met FAP, AFAP en MAP?

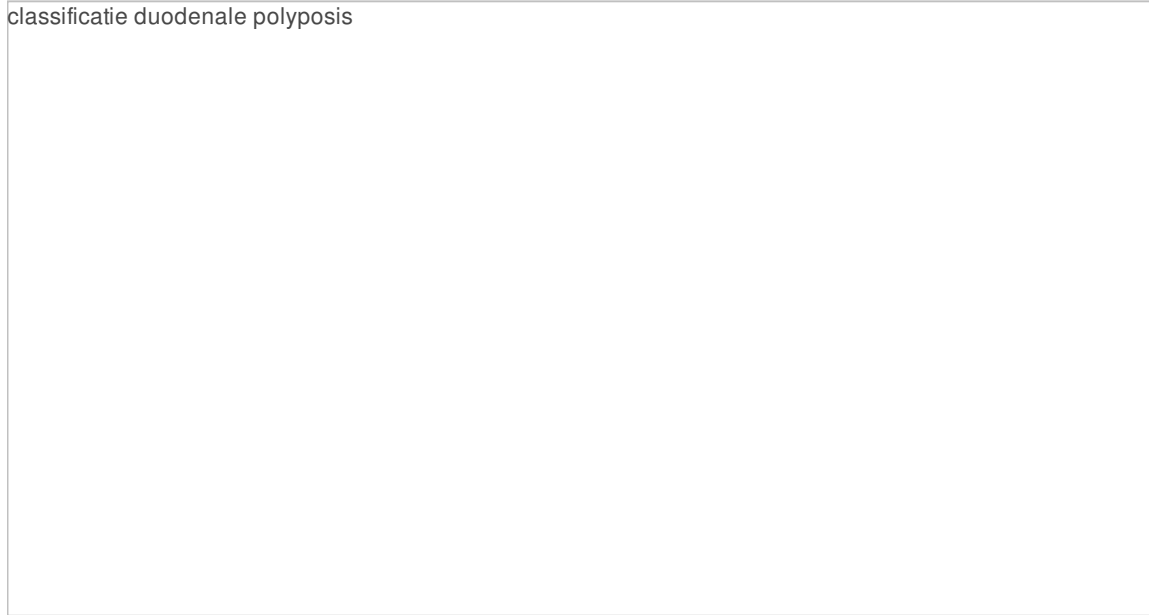
Aanbeveling

Endoscopische surveillance

Bij FAP, AFAP en MAP-patiënten is regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum met voor- en zijwaartsijkende endoscoop geïndiceerd. Hiermee dient men op 25-30-jarige leeftijd te beginnen.

Bij elke endoscopie dient ter beoordeling van de ernst van de duodenale polyposis de Spigelman-classificatie te worden bepaald op basis van het tellen, opmeten en biopteren van de poliepen (zie figuur).

classificatie duodenale polyposis



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

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 dient ook inspectie van de maag plaats te vinden. 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

Behandeling van duodenale polyposis moet overwogen worden bij patiënten met een Spigelman-stadium IV, een hooggradisch dysplastisch adenoom of een papil-adenoom.

De behandeling van duodenale polyposis dient in een centrum met expertise in endoscopische behandeling van het duodenum en pancreas- en duodenumchirurgie plaats te vinden.

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.

Endoscopische behandeling van FAP-patiënten met duodenale polyposis Spigelman stadium IV, hooggradig dysplastisch adenoom of papiladenoom kan overwogen worden.

Chemopreventie met behulp van COX-2 antagonisten kan bij patiënten met ernstige duodenale polyposis overwogen worden. Er zijn echter nog geen lange-termijn effecten van deze behandeling bekend.

Conclusies

Surveillance

Bijna alle FAP-patiënten krijgen duodenale adenomen. Het life-time risico op duodenumcarcinoom is naar schatting 5%.

Niveau 3: C Spigelman 1989 (5)

Alhoewel de effectiviteit van een surveillance programma niet prospectief bewezen is, wordt in de literatuur wel regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd.

Niveau 3: C Groves 2002 (6); D Hirota 2006 (9)

Bij patiënten met duodenale polyposis dienen surveillance endoscopieën zowel met voor- als met zijwaartsijkende endoscoop te worden verricht om ook de papil goed in beeld te krijgen.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Ter beoordeling van de mate van ernst van duodenale polyposis wordt een endoscopisch en pathologisch scoringsstelsel gehanteerd: de Spigelman-classificatie. Het risico op het ontwikkelen van een duodenumcarcinoom is afhankelijk van het Spigelman-stadium.

Niveau 3: C Spigelman 1989 (5); Groves 2002 (6)

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 (6); D Gallagher 2006 (7); Cruz-Correa 2003 (8)

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 ontaarding. 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 (7)

Behandeling

Bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV wordt geadviseerd behandeling te overwegen.

Niveau 3: C Groves 2002 (6); D Hirota 2006 (9)

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

Niveau 3: C Nugent 1993 (10); Richard 1997 (11); Seow-Choen 1996 (12); Phillips 2002 (13); Juni 2004 (23)

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 (20); D Gallagher 2004 (21)

Endoscopische behandeling van duodenale polyposis bij FAP-patiënten zou een alternatief voor operatie kunnen zijn. Er zijn hierover slechts weinig prospectief verzamelde gegevens over bekend.

Niveau 3: C Brosens 2005 (15); Latchford 2006 (16)

Het is niet aangetoond, dat door preventieve endoscopische dan wel chirurgische behandeling van duodenumadenomen de mortaliteit ten gevolge van duodenumcarcinoom omlaag gaat.

Niveau 4: D Gallagher 2006 (21)

Samenvatting literatuur

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 derhalve tot een verbeterde prognose (1). In de afgelopen decennia zijn de doodsoorzaken van patiënten met FAP dan ook geleidelijk veranderd; tegenwoordig zijn desmoïdumoren en duodenumcarcinomen de belangrijkste doodsoorzaken (2).

Duodenale poliepen komen bij ongeveer 90% van de patiënten met FAP voor, duodenumcarcinoom bij slechts ongeveer 5% van alle

patiënten (3) (4). Een gevorderde leeftijd en een mutatie in de centrale regio van het APC-gen zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van ernstige duodenale polyposis (5). 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 (5). 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 5.1). 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) (6).

classificatie duodenale polyposis



Surveillance

Om het risico op duodenumcarcinoom voor een individuele patiënt vast te stellen wordt regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd. 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):

derhalve dient vooral ook dit gebied goed in beeld gebracht te worden. Dit is de reden dat bij deze patiëntengroep naast een gastroscopie met voorwaartsijkende scoop ook een endoscopie met zijwaartsijkende 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. In geval van Spigelman stadium IV, papiladenomen of hooggradig dysplastische adenomen moet therapie overwogen worden (3) (4) (6). Voorts bepaalt het Spigelman-stadium ook het interval tot de volgende surveillance gastroduodenoscopie. Aangezien 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; zie ook aanbevelingen) (6) (7) (8). 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 (6) (7) (8). Bij patiënten met AFAP en MAP kan mogelijk op hogere leeftijd met surveillance aangevangen worden, maar gegevens hierover ontbreken nog.

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 ontaarding; er zijn slechts twee gevallen van maligne ontaarding van 'fundic gland' poliepen in de Westerse literatuur beschreven (7). 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 (7). Het natuurlijk beloop van deze adenomen is niet bekend maar verwijdering moet overwogen worden.

Bij patiënten met FAP worden bij push-enteroscopie en capsule-endoscopie ook adenomen in het jejunum en ileum gevonden; deze zijn meestal klein. De klinische betekenis van deze bevinding is nog onduidelijk. Aangezien het risico op dunne- darm carcinoom in jejunum en ileum bij FAP-patiënten zeer laag is, is surveillance voornamelijk niet geïndiceerd (9). Dit lijkt ook te gelden voor surveillance van het ileostoma van patiënten die een proctocolectomie ondergingen.

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. Aangezien bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV een risico op een duodenumcarcinoom van 36% in de eerste 10 jaar gerapporteerd werd, moet behandeling in deze groep zeker overwogen worden (6).

Tevens lijkt het logisch behandeling bij patiënten met een hooggradig dysplastisch adenoom of een papil-adenoom te overwegen. Hierover zijn echter geen prospectieve gegevens voor handen; ook 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 (10) (11) (12). Celecoxib (een COX-2 antagonist) in een dosering van 800 mg per dag resulteerde in een afname van de ernst van de duodenale polyposis (13). 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 (14).

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 (15). Het St. Marks' Hospital in Londen rapporteerde regelmatige endoscopische behandeling middels endoscopische mucosale resectie en Argon-plasma coagulatie bij 28 FAP-patiënten (16). 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 kleine 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 ontaarding. 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 (17). 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 (18). 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 (19). Hierbij kunnen 1 of 2 grote adenomen worden verwijderd die endoscopisch niet te verwijderen zijn. Ook bij deze ingreep komen recidieven voor. Gezien de toenemende endoscopische mogelijkheden is het de verwachting dat deze chirurgische behandeling steeds minder zal worden toegepast (15) (19).

Duodenectomie

Radicaal chirurgische behandeling waarbij het gehele duodenum wordt verwijderd bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze operatie-technieken 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 (20) (21). In vier Nederlandse academische ziekenhuizen ondergingen in totaal 23 FAP-patiënten tussen 2000 en 2005 een pancreassparende duodenectomie (22). 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.

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. [Dis Colon Rectum 1990;33:639-42.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [Lancet 1989;2:783-5.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - Gallagher MC, Phillips RKS, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. [Fam Cancer 2006;5:263-73.](#)
- 8 - Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. [Gastrointest Endosc 2003;58:885-94.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - 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.](#)
- 13 - 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 polyposis in familial adenomatous polyposis. [Gut 2002;50:857-60.](#)
- 14 - 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.](#)
- 15 - 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.](#)
- 16 - Latchford A, Gallagher M, Newton D et al. Therapeutic endoscopy for duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Abstract DDW 2006.
- 17 - 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.](#)
- 18 - Han J, Kim MH. Technical review: Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla. [Gastrointest Endosc 2006;633:292-301.](#)
- 19 - Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. [Endoscopy 1999;31:412-16.](#)
- 20 - 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.](#)
- 21 - 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.](#)
- 22 - De Castro SMM, Smeenk 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

23 - 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](#).

24 - 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.

25 - 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](#).

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 (24). Met deze ontwikkeling wordt in deze richtlijn echter (nog) geen rekening gehouden.

Ook bij AFAP en MAP komt duodenale polyposis voor. Tot op heden zijn enkele gevallen van duodenumcarcinoom beschreven, waarvan twee in Nederland (25). 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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte

en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

			Leeftijd individu				
			Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%	
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%	
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%	
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%	

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel

van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief

zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Desmoïdtumoren

Uitgangsvraag

Wat is bij FAP het risico op desmoïdtumoren en welke mogelijkheden voor behandeling zijn er?

Aanbeveling

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 4 (1)).





De eerstelijns behandeling van een desmoïdtumor is toediening van een NSAID al dan niet gecombineerd met een antioestrogeen.

Als secundaire therapie komen cytotoxische geneesmiddelen in aanmerking, maar wel ten koste van ernstige bijwerkingen.

Chirurgie voor intra-abdominale desmoïdtumoren wordt ontraden, tenzij op beperkte en strikte indicatie.

Conclusies

Desmoïdtumoren kunnen bij FAP een levensbedreigende complicatie vormen.

Niveau 3: C Gurbuz 1994 (2); D Sturt 2006 (1)

Het natuurlijk beloop van desmoïdtumoren bij FAP is in individuele gevallen onvoorspelbaar.

Niveau 3: C Gurbuz 1994 (2); D Sturt 2006 (1)

Bij asymptomatische desmoïdtumoren is een afwachtende houding gerechtvaardigd.

Niveau 3: C Gurbuz 1994 (2); Clark 1999 (13); D Sturt 2006 (1)

De primaire behandeling van desmoïdtumoren is toediening van een NSAID al dan niet gecombineerd met een anti-oestrogeen.

Niveau 3: A2 Janinis 2003 (6); C Lim 1986 (8); Poon 2001 (7); D Sturt 2006 (1)

Als secundaire therapie kan worden gekozen voor cytotoxische chemotherapie, echter wel ten koste van ernstige bijwerkingen.

Niveau 4: D Seiter 1993 (9); Risum 2003 (10); Weiss 1989 (11)

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

Niveau 4: D Lynch 1996 (12); Sturt 2006 (1)

Er is geen plaats voor radiotherapie bij de behandeling van mesenteriale desmoïdtumoren.

Niveau 4: D Sturt 2006 (1)

Samenvatting literatuur

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 (1). 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.

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 en

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. Voorts kunnen zij necrotiseren en tot darmperforaties met intra-abdominale abcessen leiden (2) (3) (1).

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 (4).

Tegenwoordig kan ook de MRI-scan worden toegepast om de groeiwijze en progressie van desmoïdtumoren te beoordelen (5).

Behandeling

Er zijn geen prospectieve gecontroleerde studies over de behandeling van desmoïdtumoren bij FAP. Gegevens over behandeling zijn dus veelal observationeel, zijn gebaseerd op case reports of komen voort uit expert opinion. Asymptomatische desmoïdtumoren kunnen zonder therapie vervolgd worden. 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 (6) (7) (1).

Waarschijnlijk bevorderen oestrogenen de groei van desmoïdtumoren. Dat blijkt onder andere uit de groei van desmoïdtumoren tijdens de zwangerschap. Hierop berust het effect van antioestrogenen. De effectiviteit van anti-oestrogenen is aangetoond in een aantal niet-placebo-gecontroleerde studies. De meeste ervaring is opgedaan met tamoxifen en toremifen (8).

Cytotoxische farmacotherapie

Doxorubicine zou volgens enkele case reports als monotherapie effectief zijn (9) (10) (11). 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 mesenteriumdesmoïdtumoren 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 (12) (1).

Referenties

- 1 - Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours; [Fam. Cancer 2006;5:275-85.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - Heinimann K, Mullhaupt B, Weber W. Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC germline mutation status. [Gut 1998 43:675-9.](#)
- 4 - Middleton SB, Clark SK, Matravers P, Katz D, Reznik 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumour with doxorubicin. [Cancer 1993;71: 2242-4.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - Weiss A, Lackman R. Low-dose chemotherapy of desmoid tumours. [Cancer 1989;64:1192-4.](#)
- 12 - Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. [Am J Gastroenterology 1996;91:2598-601.](#)
- 13 - Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1999;86:1185-9.](#)
- 14 - Durmo 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.](#)

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, maar uiteraard wel alvorens er maligne ontaarding van adenomen is opgetreden. Recent is gebleken dat vrouwen met FAP die op jongere leeftijd een colectomie ondergaan een significant grotere kans hebben op het ontwikkelen van een desmoïdtumor (14).

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 gegradueerd naar de mate van bewijs (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Taakverdeling en organisatie

Uitgangsvraag

Deze module is onderverdeeld in submodules:

- Verwijzing
- Laboratoriuminstelling
- Instellingen
- Adressen

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de

oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal

subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Verwijzing

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

De huisarts past de verwijscriteria (zie hoofdstuk [diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria](#)) toe 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 (voor adressenlijst zie {bijlage 8}).

De huisarts verwijst gezonde individuen met niet meer dan 2 eerstegraads verwanten met CRC tussen 50-70 jaar naar de MDL-arts voor periodieke colonoscopie, 1 keer per 6 jaar vanaf 45 jaar.

De patholoog past bij patiënten met een actueel CRC of endometriumcarcinoom de selectiecriteria voor MSI onderzoek toe.

De behandelend specialist maakt bij de actuele diagnose CRC de overweging 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 familie-anamnese en een eventuele MSI uitslag verwijst de behandelend arts de patiënt indien nodig naar een polikliniek familiale tumoren voor erfelijkheidadvies.

De klinisch geneticus stelt vervolgens vast of er sprake is van erfelijke dan wel familiale CRC, of dat er geen sprake is van een familiair verhoogd risico op CRC.

Binnen poliklinieke familiale tumoren worden in multidisciplinair verband aanbevelingen gegeven voor de termijn en frequentie van surveillance (b.v. colonoscopie). Aan zowel specialist als huisarts van de patiënt vindt teruggapportage plaats.

Conclusies

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 (1); Acheson 2000 (2); De Bruin 2005 (9); Batra 2002 (8)

Huisartsen nemen bij de helft van hun patiënten een adequate familie-anamnese af, die hen op het spoor van een verhoogd risico op erfelijk of familiair colorectaal carcinoom zou kunnen brengen.

Niveau 3: C Acheson 2000 (2)

Chirurgen nemen bij een minderheid van patiënten met actuele CRC een adequate familie-anamnese af.

Niveau 3: C De Bruin 2005 (9)

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 is onvoldoende.

Niveau 3: C Emery 2001 (5); De Bruin 2005 (9); Batra 2002 (8)

De patholoog kan een belangrijke bijdrage leveren aan de herkenning van erfelijke darmkanker door MSI-onderzoek te (laten) verrichten op een vastgesteld carcinoom bij patiënten met CRC < 50 jaar en overige patiënten, die voldoen aan de criteria voor MSI-diagnostiek.

Niveau 3: C De Bruin 2005 (9); Kievit 2005 (13)

Samenvatting literatuur

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 specialist, patholoog) en de derde lijn (multidisciplinaire poliklinieken familiale tumoren). Voor adressen zie {bijlage 8}.

Kernactiviteiten van de multidisciplinaire poliklinieken familiale tumoren zijn: familieonderzoek en moleculair-genetische diagnostiek,

erfelijkheidsadviesing c.q. genetische counseling, voorlichting aangaande behandeling en surveillance, bepaling van het beleid voor preventieve controles (zoals bijvoorbeeld colonoscopie en gynaecologisch onderzoek), 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 (1) (2) (3) (4).

Taakopvatting van de huisarts

Kernactiviteiten voor de huisarts bij erfelijke en familiale darmkanker zijn (5) (6):

- voorlichting aan patiënten met vragen over familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC)
- opsporen van individuen met een verhoogd risico op erfelijke of familiale CRC, zowel onder patiënten met CRC als onder gezonde familieleden met een positieve familie-anamnese voor CRC
- verwijzen voor erfelijkheidsadviesing naar gespecialiseerde centra
- verwijzen voor preventieve controles, c.q. colonoscopie, bij aangetoond erfelijk of familiair verhoogd risico
- psychosociale begeleiding van patiënten en families, nadat een vorm van erfelijk of familiair CRC is vastgesteld
- begeleiden van surveillance

De familie-anamnese

In de praktijk blijken huisartsen bij de helft van de patiënten daadwerkelijk een familiegeschiedenis te registreren (2). De informatie van patiënten over de familie is daarbij niet altijd adequaat; vaak is het noodzakelijk deze te verifiëren (7).

Bij onderzoek onder gastro-enterologen in de Verenigde Staten bleek dat 99% een familie-anamnese afneemt bij patiënten met CRC, maar slechts 50% samenwerkt met genetische centra (8). In eigen land blijkt maar in 45% van de heerkunde-dossiers van patiënten met CRC een familie-anamnese te zijn vermeld (9).

De kennis over familiale aspecten van CRC en het beleid daarbij is niet optimaal (8). In een Engelse studie bleek dat bij eenderde 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 (10). Een positieve houding ten aanzien van genetische diagnostiek werd ook gevonden bij eerstegraads familieleden van patiënten (11). 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 (12). Deze problemen verminderen de kans om op basis van de familie-anamnese 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 familie-anamnese op CRC of van elektronische ondersteuning daarvan.

De rol van de patholoog

Naast het afnemen van een adequate familie-anamnese 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 een microsatelliet-instabiliteit bepaling (MSI-bepaling) te (laten) verrichten op tumormateriaal van patiënten met CRC vastgesteld beneden de leeftijd van 50 jaar en bij overige patiënten, die voldoen aan de criteria voor MSI-diagnostiek ([zie hoofdstuk diagnostiek/kenmerken en verwijsriteria](#))

Patiënten bij wie MSI wordt aangetoond in de tumor (MSI positief) komen in aanmerking voor verwijzing naar een klinisch genetisch centrum. 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 (9) (13).

Referenties

1 - 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.

2 - 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 - Schellevis et al. Tweede Nationale Studie, NIVEL, Utrecht 2005.

4 - 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.](#)

5 - Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. [Lancet 2001;358:56-63.](#)

6 - 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.](#)

7 - Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self reported and database linked family history of cancer data in a case-control study. [Am J Epidem 1997;146:244-8.](#)

8 - Batra S, Valdimarsdottir 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.](#)

9 - 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.](#)

10 - 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.](#)

11 - 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.](#)

12 - 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.](#)

13 - 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.](#)

Overwegingen

Focusgroep

Uit de focusgroep ingesteld voor opstelling van de huidige richtlijn blijkt dat er bij patiënten behoefte is aan een documentatie van hun familie-anamnese 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.

Taakverdeling in schema

De geadviseerde taakverdeling tussen eerste, tweede en derde lijn voor optimale erfelijkheidsadviesing en preventieve controles voor erfelijke en familiale darmkanker is weergegeven in een figuur in {bijlage 9}. 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. Op grond van de verwijsriteria genoemd in [hoofdstuk diagnostiek/kenmerken en verwijsriteria](#) 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 -adviesing.

In geval van een patiënt met actuele CRC kan de patholoog door het aanvragen van MSI onderzoek op tumoren die aan eerder genoemde criteria voldoen de selectie van patiënten die voor verwijzing in aanmerking komen verbeteren en daarmee de herkenning van het Lynch syndroom in belangrijke mate verhogen. Indien bij een patiënt door de patholoog een MSI-test is verricht, kan ook bij afwezigheid van MSI er zeer wel reden zijn voor verwijzing voor klinisch-genetische diagnostiek of voor colonoscopie.

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-polyposis):

- a) Lynch syndroom (bewezen erfelijke darmkanker op basis van een pathogene kiembaanmutatie)
- b) vermoedelijk Lynch syndroom
- c) familiair colorectaal carcinoom (verhoogd familiair risico op CRC)
- d) 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 colonoscopie

Daarnaast is er een groep mensen met familiale CRC die wel in aanmerking komen voor colonoscopische screening 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 colonoscopie. 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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de

oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal

subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Laboratoriumsetting

Uitgangsvraag

Wat is de rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra ?
Welke vorm van Lynch syndroom diagnostiek wordt in welke laboratoriumsetting verricht?

Aanbeveling

DNA-mutatieanalyse voor erfelijke darmkanker moet gezien de complexiteit ervan (en het vergunningsgebonden karakter) binnen de vergunninghoudende gespecialiseerde centra worden verricht.

MSI-bepaling en MMR-immunohistochemie gericht op het opsporen van Lynch syndroom patiënten dienen in gespecialiseerde pathologie laboratoria die nauw samenwerken met bovengenoemde centra te worden verricht.

Conclusies

De uitkomst van de MMR-eiwit-immunohistochemie is sterk afhankelijk van details van de gebruikte technieken.

Niveau 3: C Müller 2001 (1); Müller 2004 (2)

De uitkomst van immunohistochemie van MMR-eiwitten is niet altijd eenduidig binnen eenzelfde tumor.

Niveau 3: C Shia 2005 (3)

Samenvatting literatuur

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 referentiesets beschreven. De uitkomst van de MMR-eiwit immunohistochemie is sterk afhankelijk van details van de gebruikte technieken (1) (2) en is niet altijd eenduidig binnen eenzelfde tumor (3). Er is geen consensus met betrekking tot het gebruik van bepaalde technieken en antilichamen.

Referenties

- 1 - 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](#).
- 2 - Müller A, Giuffre 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](#).
- 3 - 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](#).

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.

De genmutatieanalyse voor Lynch syndroom is complex door de genetische heterogeniteit (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), het feit dat verschillende analyse-technieken per gen noodzakelijk zijn (opsporen van missense/nonsense mutaties en van grote deleties/duplicaties), het vinden van unclassified variants en de noodzaak tot uitvoeren van functionele assays, analyse in familieverbanden en organisatie van terugkoppeling naar families bij ter beschikking komen van nieuwe analyse-technieken.

Uit ervaring van de uitvoerende DNA-laboratoria van de Nederlandse Universitaire Medische Centra is gebleken dat interpretatie van de MSI uitslag in de praktijk tussen laboratoria (ook bij gebruik van dezelfde techniek) verschilt.

Uit ongepubliceerd onderzoek van het Pathologisch Laboratorium van het Universitair Medisch Centrum St Radboud is gebleken dat interpretatie van de immunohistochemische uitslag in de praktijk tussen laboratoria (ook bij gebruik van dezelfde techniek) duidelijk verschilt.

Voor zowel immunohistochemie als MSI bepaling geldt dat een deel van de validatie van de technieken bestaat uit het testen van tumoren van

personen waarvan de MMR gen mutatiestatus bekend is en dat de kwaliteit continu moet worden gemonitord aan de hand van de uitkomsten van de kiembaanmutatie-analyses.

De werkgroep ziet de noodzaak om diagnostiek naar Lynch syndroom in te bedden in de multidisciplinaire setting van gespecialiseerde centra, waaronder erfelijkheidsadvisering (inclusief analyse op familieniveau), psychosociale begeleiding (met ervaring op het gebied van erfelijke kanker) en de routing naar mutatieanalyse. Om deze reden kiest de werkgroep voor centralisatie van de op Lynch syndroom gerichte tumordiagnostiek in gespecialiseerde pathologielaboratoria die nauw samenwerken met de vergunninghoudende DNA-diagnostieklaboratoria, die de kiembaanmutatie-analyse verrichten.

Het is denkbaar dat MSI/MMR-immunohistochemie stratificerend gebruikt zal gaan worden in de keuze van adjuvante behandeling van colorectaal carcinoom. In dat geval kan het wenselijk worden om deze diagnostiek te verrichten in een grotere groep referentielaboratoria. De consequenties van deze mogelijke ontwikkelingen voor de diagnostiek van Lynch syndroom zullen te zijner tijd zorgvuldig moeten worden afgewogen in een multidisciplinaire werkgroep.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van

genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC),

familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e) aanleg voor CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Instellingen

Uitgangsvraag

Wat is de rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra ?

Aanbeveling

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 darm- of endometriumkanker 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 familie-anamnese en een eventuele MSI uitslag ([zie hoofdstuk kenmerken en verwijscriteria](#)) verwijst de behandelend arts de patiënt indien geïndiceerd naar een polikliniek familiale tumoren (voor adressen zie {bijlage 8}).

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).

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 colonoscopie) alvorens de patiënt naar de tweede lijn wordt terugverwezen of doorgestuurd (voor adressen zie {bijlage 8}).

Presymptomatisch DNA diagnostiek naar Lynch syndroom en (A)FAP/MAP dient te worden aangevraagd vanuit een polikliniek familiale tumoren.

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 in overleg met) de klinisch geneticus van een polikliniek familiale tumoren.

Periodieke endoscopie in Lynch syndroom families dient bij voorkeur te worden verricht door een MDL-arts die ervaring heeft met deze aandoening.

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 patiënten dient bij voorkeur te worden verricht door een chirurg die ervaring heeft met deze aandoening.

De surveillance van (A)FAP/MAP patiënten dient in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden. Complexe chirurgische behandeling van de gastro-intestinale tumoren bij (A)FAP/ MAP patiënten (pancreassparende duodenumresecties, ileo-anele anastomoses) dient te worden verricht in een gespecialiseerd centrum.

De rol van lokale registratie op ziekenhuisniveau en landelijke registratie door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Het uitvoeren van periodieke controles met de juiste intervallen in families met een verhoogde kans op kanker dient bij voorkeur te worden ondersteund door een registratiesysteem.

Conclusies

De rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra.

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 (1)

Ervaring met Lynch syndroom is een voorwaarde voor het correct interpreteren van de gegevens uit familie-anamnese, moleculair onderzoek, en voor het instellen van juiste klinische beleid.

Niveau 3: C Lynch 2004 (2)

Onder MDL-artsen is het afnemen van een familie-anamnese en up-to-date kennis op het gebied van Lynch syndroom en FAP niet algemeen.

Niveau 3: C Batra 2002 (3); Grover 2004 (4)

Erfelijkheidsvoorlichting en interpretatie van genetisch onderzoek in families met Lynch syndroom en FAP kan complex zijn.

Niveau 3: C Wong 2001 (5)

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 (6); Meiser 2005 (7); ASCO 2003 (8); Koehly 2003 (9); Bleiker 2003 (10); Julian-Reynier 2003 (11); Cummings 2000 (12); Croyle 1999 (13); Weitzel 1999 (14); Biesecker 1997 (15)

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 (16); Daly 2005 (17)

De rol van lokale registratie op ziekenhuisniveau en landelijke registratie door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

De aanwezigheid van een administratief systeem dat het tijdig oproepen van patiënten voor hun periodieke controles waarborgt is belangrijk. Dit geldt niet alleen voor families met erfelijke tumorsyndromen, maar ook voor families met familiair colorectaal carcinoom.

Niveau 4: D mening van de werkgroepleden

Samenvatting literatuur

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 (voor adressen zie {bijlage 8}).

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 operatie-technieken bij colorectaal carcinoom (CRC)
- gespecialiseerde psychosociale zorg (besluitvorming bij te maken keuzes, het inlichten van familieleden)
- multidisciplinaire patiëntenbespreking: gespecialiseerde MDL-artsen, chirurgen, gynaecologen 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 Lynch syndroom, familiair colorectaal carcinoom, (A)FAP of MAP voor periodieke controles. In die gevallen wordt de verantwoordelijkheid voor het maken van een nieuwe controle-afspraak 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 bepaalde erfelijke tumorsyndromen, waaronder Lynch syndroom en 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.

Referenties

1 - Giardiello FM, Brensing 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.

- 2 - 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.](#)
- 3 - Batra S, Valdimarsdottir 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - Burke W, Press N. Ethical obligations and counseling challenges in cancer genetics. [J Natl Compr Canc Netw 2006;4:185-91.](#)
- 7 - Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. [Psycho-oncology 2005;14:1060-74.](#)
- 8 - (ASCO) American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. [J Clin Oncol 2003;21:2397-2406.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - Bleiker EMA, Hahn DE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. [Acta Oncol 2003;42:276-86.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - Cummings S. The genetic testing process: how much counseling is needed? [J Clin Oncol.2000;18\(21 Suppl\):60s-64s.](#)
- 13 - Croyle RT, Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. [J Natl Cancer Inst Monogr 1999;25:59-66.](#)
- 14 - Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment Putting it all together. [Cancer 1999;86\(11 Suppl\):2483-92.](#)
- 15 - Biesecker BB. Psychological issues in cancer genetics. [Semin Oncol Nurs 1997;13:129-34.](#)
- 16 - Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. [Sem Surg Oncol 2000;18:347-57.](#)
- 17 - 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.](#)

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 (voor adressen zie {bijlage 8}). Voor de rolverdeling inzake screening en erfelijkheidsvoorlichting en onderzoek bij familiale/erfelijke darmkanker zie {bijlage 9}. Voor de rolverdeling inzake de diagnostiek van Lynch syndroom zie {bijlage 10}.

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 Lynch syndroom en 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.

Het belang van registratie geldt niet alleen voor families met erfelijke tumorsyndromen, maar ook de families met minder sterk verhoogde kansen op tumoren die met grotere intervallen worden gecontroleerd en die niet systematisch door de StOET worden geregistreerd.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methodie ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?

4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 restrisiko 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Adressen

Uitgangsvraag

Wat zijn de belangrijkste adressen met betrekking tot erfelijke darmkanker?

Aanbeveling

Poliklinieken Familiaire/Erfelijke Tumoren en Poliklinieken Maag-darm-leverziekten-erfelijke tumoren		
Centrum	Telefoon- en faxnummers e-mail adressen	Bezoekadres, postadres, website
Amsterdam AMC	Klinische genetica tel (020) 56 65 281/8726 fax (020) 6918 626 Polikliniek Familiaire darmtumoren: t (020) 56 687 47 (verwijzers) t (020) 5663005 (patiënten) f (020) 69 17 033 FAP-polikliniek	Meibergdreef 9 1105 AZ Amsterdam Postbus 22660 1100 DD Amsterdam http://www.amc.nl/
Amsterdam NKI-AVL	Polikliniek Familiaire Tumoren t (020) 51 27 829 f (020) 51 27 832	Plesmanlaan 121 1066 CX Amsterdam Postbus 90203 1006 BE Amsterdam http://www.nki.nl/
Amsterdam VUmc	Klinische genetica: t (020) 44 40 150 f (020) 44 40 769 bklingen@vumc.nl	De Boelelaan 1117 1081 HV Amsterdam Postbus 7057 1007 MB Amsterdam www.vumc.nl/cft
Groningen UMCG	Klinische genetica t (050) 36 17 229 f (050) 36 17 231	Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen Postbus 30001 9700 RB Groningen http://www.rug.nl/umcg/index
Leiden LUMC	Klinische genetica: t (071) 52 68 033 f (071) 52 66 749 Secretariaat.kg@lumc.nl	Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden Postbus 9600 2300 RC Leiden www.lumc.nl/klingen
Nijmegen UMCN	Klinische genetica: t (024) 36 13 946 f (024) 36 68 753 PFT@antrg.umcn.nl Polikliniek Familiaire Tumoren t (024) 36 16 501	Geert Groteplein 8 6525 GA Nijmegen Afdeling MDL-ziekten 455 Postbus 9101 6500 HB Nijmegen http://www.umcnhumangenetics.nl/ (patiënt/poliklinieken/familiaire tumoren/familiaire tumoren)
Rotterdam Erasmus MC	Klinische genetica t (010) 70 43 382 t (010) 70 43 197 t (010) 70 36 912 Polikliniek Erfelijke Darmkanker t (010) 46 33 131 t (010) 46 33 282	Westzeedijk 112-114 3016 AH Rotterdam http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/?lang=nl
Utrecht UMCU	Klinische genetica t (030) 25 03 800 f (030) 25 03 801 erfadv@umcutrecht.nl	Lundlaan 6 3584 EA Utrecht Postbus 85090 3508 AB Utrecht http://www.genen.utrechtmc.nl/
Maastricht AZM	Klinische genetica t (043) 38 75 855 f (043) 38 75 800	P. Debyelaan 25 6229 HX Maastricht Postbus 5800 6202 AZ Maastricht http://www.genetica.azm.nl/

Overige adressen	Contactgegevens en nadere informatie
Breed Platform Verzekerden en Werk	Helpdesk 0900-4800300 helpdesk@bpv.nl http://www.bpv.nl/
Erfocentrum	Vredehofstraat 31, 3761 HA Soestdijk t (035) 60 34 040 erfocentrum@erfocentrum.nl http://www.erfocentrum.nl/
KWF Kankerbestrijding	Delflandlaan 17, 1062 EA Amsterdam ostbus 75508, 1017 AM Amsterdam Infolijn: 0800-0226622
Nederlands Genootschap van Maag-Darm- Leverartsen	http://www.mdl.nl/
Patiëntenvereniging: Polyposis contactgroep	Sweelinckhof 21 2742 CB Waddinxveen t (0182) 613949 info@polyposis.nl www.kankerpatient.nl/ppc
Patiëntenvereniging: Vereniging HNPCC	p/a NFK Postbus 8152, 3503 RD Utrecht t 0800- 0 2 2 6 6 2 2 info@hnpcc.nfkpv.nl www.kankerpatient.nl/hnpcc
Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren	Poortgebouw Zuid, Rijnsburgerweg 10 2333 AA Leiden t (071) 52 62 687 f (071) 52 12 137 stoet@xs4all.nl http://www.stoet.nl/
Vereniging Integrale Kankercentra	Gebouw Trindenborch, 3 ^e etage Catharijnesingel 55, Utrecht Postbus 19001, 3501 DA Utrecht t (030) 23 43 780 http://www.ikcnet.nl/
Vereniging Klinische Genetica Nederland	Secretariaat p/a dr. F. Petrij, secretaris Afdeling klinische Genetica, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam t (010) 46 36 918 f (010) 43 60 146 Bestuur@vkgn.org http://www.vkgn.org/
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties	Vredehofstraat 31, 3761 HA Soestdijk t (035) 60 34 040 f (035) 60 27 440 vsop@vsop.nl

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie

- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor.

Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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 behandelende specialisten is nodig voor het traject van behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Psychosociale zorg en voorlichting

Uitgangsvraag

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.

Deze module is onderverdeeld in submodules:

- Erfelijkheidsadvisering
- Risicocommunicatie
- At-risk familieleden
- Kinderen met ployposis
- Kinderwens en zwangerschap
- Maatschappelijke gevolgen

Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen

worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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 behandelende specialisten is nodig voor het traject van behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialisten van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Erfelijke darmkanker - Erfelijkheidsadvisering

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de psychosociale begeleiding bij erfelijkheidsadvisering die wordt gegeven in de eerste lijn en in de tweede en derde lijn?

Aanbeveling

Basis psychosociale begeleiding rond genetische diagnostiek dient onderdeel te zijn van de zorg verleend door de huisarts en door de in de centra betrokken hulpverleners.

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.

Verwijzing naar een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener met ervaring in de problematiek rond erfelijkheidsonderzoek en DNA-diagnostiek moet in ieder(e) klinisch genetisch centrum of polikliniek familiale tumoren mogelijk zijn.

Conclusies

Psychosociale gevolgen van DNA-diagnostiek en risicofactoren voor psychosociale ontsporing.

Counselen en testen op erfelijk colorectaal carcinoom kan in eerste instantie 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 (3); Meiser 2005 (1); Claes 2005 (4); Gritz 2005 (7); C Aktan-Collan 2000 (2); Esplen 2003 (6)

Risicogroepen voor persisterende angst en depressie na testen op genetische aandoeningen (al dan niet met positieve test-uitslag) zijn patiënten 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 (6); Carlsson 2004 (10); Van Oostrom 2007 (25)

Het informeren van familieleden over de uitkomsten van genetische diagnostiek kan aanleiding zijn tot psychosociale problematiek binnen het familieverband.

Niveau 3: B Claes 2005 (4)

De optimale vorm en inhoud van de psychosociale begeleiding in eerste, tweede en derde lijn.

Gespecialiseerde psychosociale begeleiding bij genetische diagnostiek bestaat 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 (13); Van Riet 1997 (18)

Alhoewel psychosociale begeleiding effectief is gebleken in de algemene oncologische populatie en meer in het algemeen bij patiënten met chronische lichamelijke aandoeningen is er geen evidentie, dat bepaalde vormen van psychosociale interventie voor de begeleiding van patiënten met erfelijke en familiale darmkanker superieur zouden zijn.

Niveau 4: D Meyer 1995 (21); Pool 2004 (12)

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 (26); Pieterse 2005 (22); Davey 2005 (23)

Samenvatting literatuur

Psychosociale gevolgen van DNA-diagnostiek en risicofactoren voor psychosociale ontsporing.

Wereldwijd zijn in de afgelopen tien 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 voorts, welke factoren voorspellende waarde zouden hebben voor het ontstaan van psychosociale problemen.

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 (1). Hoewel bij deze 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 (2) (3) (1) (4). Een subgroep rapporteerde wel ernstige zorgen, waarvoor psychosociale zorg geïndiceerd was, maar gemiddeld genomen bereikten gevoelens van angst en depressie geen pathologische niveaus (5) (6) (7).

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 (7). In een onderzoek van patiënten met colorectaal carcinoom 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 (6). 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 (8). 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 (4). 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 (9).

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 (10).

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 en sterfte aan kanker bij een naaste verwant (1). In een recente 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 (11).

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 (12). Deze drie vormen kunnen ook worden onderscheiden bij erfelijke en familiale darmkanker.

Basis psychosociale zorg

Psychosociale zorg kan worden geboden als onderdeel van de reguliere medische zorg door huisartsen, klinisch genetici en andere medisch specialisten, genetisch consulenten 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 consulent 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 (13).

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. Eerstelijns psychosociale begeleiding van patiënten met een risico op erfelijke of familiale CRC behoort tot de kernactiviteiten van de huisarts (14) (15) (16).

Gespecialiseerde psychosociale zorg

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 (17). Deze hulp is primair gericht op de gevolgen van tijdelijk of blijvend dysfunctioneren van de patiënt en op de gevolgen voor het sociale systeem waarin de patiënt leeft (18). 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 screeningsadvies, zorgen over ingrijpende operaties (FAP) en zorgen over het mogelijk verhoogde risico op kanker bij de kinderen.

Bij psychosociale ontsporing en het ontstaan van psychiatrische problemen (angstsyndromen, depressie) kan gerichte interventie waaronder specifieke medicatie noodzakelijk zijn (19) (20). In eerste instantie kan deze interventie door de huisarts geboden worden, bij complexe problematiek is psychiatrische verwijzing noodzakelijk.

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 in de algemene oncologische populatie effectief zijn (21).

Psycho-educatie in groepen

In de derde plaats is er de meer gespecialiseerde psychosociale begeleiding rond genetische diagnostiek die vaak cursorisch en groepsgewijs wordt aangeboden aan patiënten. Deze psycho-educatie in groepen is gericht op het aanleren van vaardigheden die patiënten 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 diagnostiek en wordt gegeven vanuit enkele genetische centra.

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 (22). 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 (23). Uit een Brits focusgroeponderzoek 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 (24).

Referenties

- 1 - Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. Psycho-oncology 2005;14:1060-74.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Vernon SW, Gritz ER, Peterson SK, Amos CI, Perz CA, Baile WF et al. Correlates of psychological distress in colorectal cancer patients undergoing genetic testing for hereditary colon cancer Health Psychol 1997;16:73-86.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivendoorn 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.
- 12 - Pool G, Heuvel F, Ranchor AV, Sanderman R. Handboek Psychologische Interventies bij Chronisch-somatische Aandoeningen. Assen: Koninklijke van Gorcum, 2004.
- 13 - NCCZ. Advies psychosociale zorg voor chronisch zieken. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Zieken, 1995.
- 14 - 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.
- 15 - 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.

- 16 - 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.
- 17 - 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.
- 18 - Van Riet N, Mineur MJ. Maatschappelijk werk in de (Intramurale) Gezondheidszorg. Assen: Van Gorcum, 1997.
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. Health Psychol 1995;14:101-8.
- 22 - 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.
- 23 - 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.
- 24 - Stermer T, Hogdson 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.
- 25 - van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivendoorn 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.
- 26 - 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.

Overwegingen

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 en 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.

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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie bijlage 5). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van

wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Risicocommunicatie

Uitgangsvraag

Hoe kan de risico op bv erfelijke darmkanker het beste worden gecommuniceerd naar de betrokkenen?

Aanbeveling

zie de voorbeelden in de onderbouwing

Samenvatting literatuur

De communicatie over bovengenoemde 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 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 (1) (2).

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 situatie als die van patiënt er 30 de betreffende aandoening krijgen (2).

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 (2). 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 (2).

Grimes liet zien dat ook verwarring ontstaat, als bij vergelijking van risico's verschillende noemers worden gebruikt (1). 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 (3).

In de praktijk blijkt dat in voorlichtingsbrochures over erfelijke darmkanker verschillende formuleringen voor het risico op kanker worden gehanteerd.

Referenties

- 1 - Grimes DA, Snively GR. Patients' understanding of medical risks: implication for genetic counselling. *Obstet. Gynaecol.* 1999;93:910-4.
- 2 - Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; 327:741-4.
- 3 - 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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
 Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
 Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
 Vereniging voor Epidemiologie
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
Ir. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?

4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 restrisiko 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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Erfelijke darmkanker - At-risk familieleden

Uitgangsvraag

Hoe kunnen at-risk familieleden die niet bekend zijn in een klinisch genetisch centrum worden geïnformeerd?

Aanbeveling

Het is van belang om verwanten via de adviesvrager te informeren over een in de familie vastgesteld verhoogd risico op colorectaal carcinoom. Schriftelijke ondersteuning van dit informatieproces lijkt het beste om daadwerkelijke overdracht van informatie te faciliteren en de belasting voor de indexpatiënt te reduceren.

De huidige procedure van het informeren van verwanten dient geëvalueerd te worden om na te gaan of de doelstellingen ervan worden bereikt. De procedures dienen waar nodig te worden aangepast.

Conclusies

In Nederland is er geen juridisch verankerde of onderbouwde plicht van de hulpverlener om te zorgen voor het informeren van verwanten.

Niveau 4

Informatie voor verwanten over erfelijke aandoeningen met goede preventieve mogelijkheden, zoals erfelijke aanleg voor darmpoliepen en colorectaal carcinoom, bereikt vaak niet alle belanghebbenden.

Niveau 4: D Sermijn 2004 (5); Suthers 2006 (7)

Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4). In het algemeen wordt een procedure geadviseerd, waarbij de informatie aan verwanten loopt via de adviesvrager. Er is in de literatuur geen consensus, in professionele standaarden of in jurisprudentie, om tot regels te komen aangaande 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 (5). De studie van Wagner gaf aan, dat de uptake van genetische testen in families met Lynch syndroom te wensen overliet (6). In een Australische studie werd nagegaan, wat het effect zou zijn van het direct benaderen van verwanten door de geneticus (7). Het betrof hier families met familiale borst- en eierstokkanker, erfelijke darmkanker en Cowden 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.

Referenties

- 1 - Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. [Lancet Oncol 2005;6:301-10.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - Burke W, Press N. Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy. [Nature Rev Cancer 2006;6:476-82.](#)
- 4 - Godard B, Hurlimann T, Letendre M, Egalite N, INHERIT BRCA's. Guidelines for disclosing genetic information to family members: from development to use. [Fam Cancer 2006; 5: 103-16.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - 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.](#)

7 - 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.](#)

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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdI-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd advies zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie

erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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 behandelende specialisten is nodig voor het traject van behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken

bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Kinderen met polyposis

Uitgangsvraag

Welke speciale voorzieningen zijn er nodig bij voorlichting aan (ouders met) kinderen met FAP?

Aanbeveling

Indien DNA-onderzoek naar een *APC*-mutatie voor een kind (vanaf de leeftijd van 10-12 jaar) wordt aangevraagd, dient counseling en psycho-educatie te worden geboden aan ouders en kind.

Er dient voorlichtingsmateriaal voor kinderen met FAP in verschillende leeftijdsgroepen ontwikkeld te worden.

Voorlichting aan kinderen met FAP dient plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum, waarin psychosociale begeleiding gewaarborgd is.

Conclusies

DNA-diagnostiek bij minderjarigen leidt doorgaans niet 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 (5); Michie 2001 (4)

Samenvatting literatuur

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, 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 en mogelijke stigmatisering van het kind op basis van de testuitslag (1).

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 (2). 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 (2). Kinderen worden beïnvloed door het van nabij meemaken van ziekte en door bezorgdheid voor zieke familieleden. De volgende vragen bleken voor kinderen relevant: 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 en hebben ze begrepen wat een testuitslag kan inhouden (3)?

Er zijn slechts twee studies verricht naar de psychologische gevolgen op langere termijn van DNA-diagnostiek bij kinderen uit families met FAP (4) (5). 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 (5). 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 (5). De extra aandacht voor het kind met de aanleg voor FAP kon tot jaloezische 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 (4). In de meeste klinisch genetische centra zijn psychosociale hulpverleners direct betrokken bij aanvragen voor presymptomatisch DNA-onderzoek bij minderjarigen.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - Lessick M, Faux S. Implications of genetic testing of children and adolescents. Holist Nurs Pract 1998;12:38-46.
- 3 - McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. 'Family matters': a conceptual framework for genetic testing in children. J Genet Couns 2004;13:9-29.
- 4 - 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.
- 5 - Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD et al. Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. Am J Med Genet A 2003;116:117-28.

Overwegingen

Uit de bijeenkomsten van de focusgroep ingesteld voor deze richtlijn is gebleken dat patiënten onvoldoende voorlichting ervaren over periodiek onderzoek bij kinderen en over de timing van DNA-diagnostiek.

Ook kwam naar voren dat het - afgezien van de informatie op www.erfelijkeid.nl en www.bogi.nl - ontbreekt aan goed voorlichtingsmateriaal over erfelijkheid en FAP voor kinderen.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen

worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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 behandelende specialisten is nodig voor het traject van behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiale adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consulenten, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialisten van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 erfelijkheidsadvisering 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Kinderwens en zwangerschap

Uitgangsvraag

Welke begeleiding is wenselijk t.a.v. kinderwens, zwangerschap, prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)?

Aanbeveling

Aanstaande ouders met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom of FAP dienen goed gecounseld te worden over de kans op overdraagbaarheid van de erfelijke aanleg op hun toekomstige kinderen en over de praktische (on)mogelijkheden op het gebied van prenatale diagnostiek en PGD. Desgewenst dienen paren verwezen te worden voor een gesprek in een centrum voor PND of naar het centrum voor PGD in het azM.

De technische beschikbaarheid van PGD en prenatale diagnostiek vraagt om een continuering van de discussie over toepassing in de praktijk op medisch, ethisch, juridisch en psychologisch vlak.

Conclusies

Verzoeken om prenatale diagnostiek naar erfelijke aanleg voor kanker zijn zeldzaam en worden per casus beoordeeld.

Niveau 4

Prenataal onderzoek naar FAP wordt afhankelijk van die beoordeling in ons land uitgevoerd.

Niveau 4

Voor PGD gelden globaal dezelfde indicaties als voor prenatale diagnostiek, echter met voorlopig een terughoudend beleid, in afwachting van verdere wetgeving. De werkgroep PGD azM behoudt zichzelf steeds het recht voor om, op goede gronden, een aanvraag af te wijzen.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Preconceptionele erfelijkheidsadviesing - vóór de zwangerschap - is bedoeld om toekomstige ouders te informeren over overdraagbaarheid van een erfelijke afwijking en over de eventuele mogelijkheid van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek. PGD is een techniek die altijd samengaat met geassisteerde voortplanting (in-vitro fertilisatie, IVF). Tijdens een IVF-procedure kunnen 1 of 2 cellen van de via deze procedure ontstane pre-embryo's onderzocht worden op dragerschap van bepaalde genetische afwijkingen. Alleen embryo's zonder de betreffende mutatie worden geselecteerd voor terugplaatsing in de baarmoeder.

Prenatale diagnostiek is een techniek die plaatsvindt in de vroege zwangerschap. Na het aantonen van de erfelijke afwijking kan abortus provocatus plaatsvinden.

Buitenland

In Engeland heeft de Human Fertilisation and Embryology Authority in mei 2007 het risico op erfelijke kanker als indicatie voor PGD op individuele basis erkend (www.hfea.gov.uk) en ook in andere landen (Frankrijk, België) vindt deze procedure plaats bij erfelijke aanleg voor later in het leven optredende kanker (1) (2). In Italië werd tot voor kort op deze indicatie PGD verricht, maar dit is recent (2007) gestopt.

Nederland

In Nederland is de discussie over dit onderwerp gaande. Uitgangspunt voor deze discussie zijn het [Planningsbesluit Klinisch Genetisch Onderzoek en Erfelijkheidsadviesing \(2003\)](#), het advies van de [Gezondheidsraad over PGD](#) uit 2006 en de brief van de staatssecretaris van VWS over PGD uit 2006.

In de praktijk wordt in geval van erfelijke aanleg voor kanker een individueel beleid gevoerd, met discussie per casus zonder landelijke consensus. In Nederland wordt in beginsel PGD in de praktijk toegepast voor aandoeningen, waarvoor ook prenatale diagnostiek werd verricht. FAP behoort tot deze groep aandoeningen. Alleen het academisch ziekenhuis Maastricht heeft een vergunning voor PGD.

Er zijn enkele beschrijvende artikelen waarin reproductieve genetische counseling bij Lynch syndroom en FAP ter sprake komt (1) (2) (3) (4). Recent verscheen een review over pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) bij erfelijke aanleg voor kanker (5). Er zijn weinig publicaties specifiek over de ethische aspecten van prenatale diagnostiek of PGD in deze patiëntencategorie (6).

In 2002 is in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een standpunt gepubliceerd over prenatale diagnostiek naar een *BRCA*-mutatie - erfelijke aanleg voor mamma-/ovariumcarcinoom - en selectieve abortus in geval de foetus mutatiedraagster zou zijn (7). Uitgaande van de (beperkte) medische literatuur en Nederlandse beleidsstukken kwam men tot de volgende conclusies en aanbevelingen:

- de beslissing om prenatale diagnostiek te verrichten en tot selectieve abortus over te gaan als er een *BRCA*-mutatie is bij het kind, kan niet bij voorbaat als ethisch onacceptabel worden aangemerkt;

- prenataal diagnostisch onderzoek naar *BRCA* dient alleen te gebeuren na uitvoerige voorlichting van de ouders, waarbij niet alleen de medisch-genetische, maar ook de ethische argumenten besproken worden.

Referenties

- 1 - Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. Mol Hum Reprod 2006;13:95-101.
- 2 - 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.
- 3 - Petersen GM. Genetic testing and counselling in familial adenomatous polyposis. Oncology 1996;10:89-94.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. Lancet Oncol 2005;6:301-10.
- 7 - Cobben JM, Bröcker-Vriends AHJT, Leschot NJ. Prenatale diagnostiek naar erfelijke aanleg voor mamma/ ovariumcarcinoom - een standpuntbepaling. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1461-5.

Overwegingen

Over de medische indicaties en de ethische acceptatie van PGD en geassisteerde voortplanting bij erfelijke predispositie voor late-onset kanker is nog weinig gepubliceerd.

Uit de focusgroep, ingesteld in het kader van de ontwikkeling van deze richtlijn, is gebleken dat patiënten onvoldoende voorlichting ervaren over erfelijke kanker in relatie tot kinderwens. Er bestaat behoefte aan informatie over IVF en PGD, prenataal onderzoek en mogelijke abortus bij gebleken mutatie dragerschap.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatcarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht Man	10 jaar		0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
	levenslang		6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
Vrouw	10 jaar		0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
	levenslang		5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de Vereniging van Klinische Genetica Nederland om in samenwerking met Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiaire darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een

aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie [Vereniging HNPCC](#) en [Polyposis Contactgroep](#) hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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 .

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging

Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep

Vereniging voor Epidemiologie

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander- Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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

Erfelijke darmkanker - Maatschappelijke gevolgen

Uitgangsvraag

Welke maatregelen zijn nodig om nadelige effecten m.b.t. maatschappelijke gevolgen (verzekering, werk) te voorkomen?

Aanbeveling

In de genetische counseling bij aanvragen van DNA-diagnostiek behoort informatie te worden gegeven over de maatschappelijke gevolgen, rekening houdend met de leeftijd van de adviesaanvrager, de plannen ten aanzien van het afsluiten van een levensverzekering (bij een hypotheek) of van een arbeidsongeschiktheidsverzekering (bij het beginnen van een eigen bedrijf).

Het [Breed Platform Verzekerden en Werk](#) verstrekt informatie (door middel van brochures en een helpdesk) over de actuele afspraken en de ervaringen van consumenten.

Conclusies

Een deel van de aanvragers van DNA-diagnostiek maakt zich zorgen over mogelijke discriminatie op gebied van verzekeringen en werk.

Niveau 3: C Aktan-Collan 2000 (1); Apse 2004 (2); Hadley 2003 (3)

Samenvatting literatuur

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 arbeidsongeschiktheids-verzekeringen 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 behandelbaarheden - 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 (1) (2) (3). 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 (4). 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 (5).

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.
- 6 - Aerts MCM, Popma JR. Erfelijke borst- of darmkanker en verzekeraarbaarheid. Onderzoek in opdracht van Breed Platform Verzekerden en Werk. Universiteit van Amsterdam, 2007.
- 7 - Morrison PJ. Insurance, unfair discrimination, and genetic testing. [Lancet 2005; 366:877-80.](#)
- 8 - Norum J, Tranebjaerg L. Health, life and disability insurance and hereditary risk for breast or colorectal cancer. [Acta Oncol 2000;39:189-93.](#)

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 (6).

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 (7) (8).

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.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 09-01-2008

Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

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.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Algemene gegevens

Voorwoord door dr. F.H. Menko (voorzitter) en mw. dr. N. Hoogerbrugge (vice-voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat de nieuwe inzichten in de klinische en moleculaire genetica van bijzonder groot belang zijn voor preventie van ziekte en sterfte aan erfelijke en familiale darmkanker. Ziektebeelden, die in het verleden alleen konden worden gedefinieerd op basis van hun klinisch beeld en patroon van voorkomen in de familie, kunnen nu opnieuw gegroepeerd worden aan de hand van genetisch onderzoek van tumoren en aan de hand van bloedonderzoek naar pathogene mutaties. Door toepassing van deze technieken kunnen betere adviezen worden gegeven voor behandeling en follow-up van patiënten met darmkanker en voor preventief onderzoek bij familieleden. Zo komt nu genetische diagnostiek in aanmerking voor alle patiënten met darmkanker vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar.

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe genetische technieken zorgvuldig en gemakkelijk in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling. Een belangrijke kwestie daarbij is het multidisciplinaire karakter van de patiëntenzorg. In de oncologie zijn chirurg, internist, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate speelt echter ook de genetica een rol in de besluitvorming voor de oncologische patiënt: pathologisch onderzoek van tumoren leidt niet alleen tot een histologische diagnose, maar ook, aan de hand van genetische markers, tot kennis over de ontstaanswijze en het biologische gedrag van tumoren. Klinisch genetici worden meer en meer betrokken bij de diagnostiek van patiënten met kanker en bij risicovoortlichting aan verwanten. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is daarmee complexer geworden.

Bovenstaande schets was uitgangspunt voor het ontwikkelen van de nu voorliggende evidence-based richtlijn. Evidence-based betekent, dat gewogen is, welk bewijs voor een bepaald beleid in de literatuur voorhanden was en dat vervolgens door de werkgroep beargumenteerd adviezen zijn geformuleerd. Juist het overzicht van literatuurgegevens, gevolgd door de overwegingen gemaakt binnen de werkgroep, moet aan de lezer helderheid verschaffen over de basis van de gegeven adviezen.

Wij hopen van harte, dat de richtlijn in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met adressen en telefoonnummers van centra, instanties en verenigingen (zie bijlage 8), die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren. Wij houden ons aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Inleiding

Colorectaal carcinoom (CRC) komt in Nederland wat betreft incidentie bij mannen op de derde plaats (na long- en prostaatacarcinoom), met ruim 5100 patiënten per jaar en bij vrouwen op de tweede plaats (na mammacarcinoom), met ruim 4700 patiënten per jaar. Diagnostiek, behandeling en follow-up van colorectaal carcinoom vinden zowel in algemene, academische als in categorale ziekenhuizen plaats.

Het risico op CRC in Nederland voor de algemene bevolking is weergegeven in onderstaande tabel.

Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en geslacht

		Leeftijd individu				
		Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Geslacht	Man	10 jaar	0.19%	0.76%	1.92%	3.12%
		levenslang	6.40%	6.35%	5.98%	4.92%
	Vrouw	10 jaar	0.19%	0.63%	1.36%	2.26%
		levenslang	5.62%	5.54%	5.14%	4.21%

Bron: NKR data (www.iknl.nl)

Ongeveer 5% van alle gevallen van 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 frequentie 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 familie-anamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal colorectaal carcinoom' is er een verhoogde kans op de aandoening voor gezonde verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten onder controle wegens adenomateuze darmpoliepen; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor. Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair colorectaal carcinoom. Dit was reden voor de [Vereniging van Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal kankercentrum Nederland](#) (IKNL), het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) en de [Orde van Medisch Specialisten](#) deze richtlijn op te stellen.

Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

In 2003 waren er in Nederland rond 16.000 aanvragen voor erfelijkheidsonderzoek. Hiervan werd bijna 40% ingenomen door de categorie erfelijke tumoren. De meeste vragen betroffen mammacarcinoom en colorectaal carcinoom ²⁵². Oncogenetica beslaat daarmee een groot deel van de klinisch-genetische zorg. Deze zorg bestaat uit diagnostiek (familieonderzoek, DNA-diagnostiek) en voorlichting over het risico op tumoren.

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

Ziektebeelden

CRC is de verzamelnaam voor een groep aandoeningen, heterogeen wat betreft oorzakelijke factoren, biologisch gedrag, prognose en gevoeligheid voor verschillende modaliteiten van behandeling. Ook 'erfelijke darmkanker' is op zich weer de verzamelnaam voor een aantal subgroepen. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan een drietal hoofdziektebeelden: Lynch syndroom (erfelijk non-polyposis CRC), familiair (non-polyposis) CRC en erfelijk CRC met adenomateuze polyposis (FAP/AFAP en MAP: door *APC*- respectievelijk *MUTYH*-mutaties). Een aantal andere subgroepen komt niet verder aan bod: zeldzame erfelijke aandoeningen met een verhoogde kans op CRC, die gepaard gaan met hamartomateuze polyposis (Peutz-Jeghers syndroom, juveniele polyposis), hyperplastische polyposis en mixed polyposis. Diagnostische criteria voor deze syndromen staan vermeld in de begrippenlijst (zie [bijlage 5](#)). Erfelijke aandoeningen met een slechts licht verhoogde kans op colorectaal carcinoom, waarbij dus colorectaal carcinoom slechts zelden een uiting is van de aandoening (zoals bij Li-Fraumeni syndroom door *TP53*-mutaties) worden in deze richtlijn niet behandeld.

Terminologie

Met toenemend inzicht verandert de nomenclatuur van ziektebeelden. Hoewel dit groeiend inzicht uiteraard valt toe te juichen, maakt de veranderende nomenclatuur de situatie ook complex. Zo is de benaming van erfelijk non-polyposis CRC op basis van kiembaanmutaties in DNA mismatch repair genen geëvolueerd van 'cancer family syndrome' via 'HNPCC (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom)' naar recent 'Lynch syndroom' (naar de beschrijver van het ziektebeeld Henry T. Lynch). Recent is gebleken, dat familiaire adenomateuze polyposis (FAP) niet altijd een autosomaal dominant ziektebeeld is veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen: bij een deel van de patiënten blijkt het te gaan om een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het *MUTYH*-gen. Daarmee heeft de term MAP (*MUTYH* geassocieerde polyposis) naast FAP zijn intrede gedaan.

In deze richtlijn moet recht worden gedaan aan deze complexe werkelijkheid, maar de werkgroep zag ook het belang, om alleen daar onderscheid aan te brengen, waar er praktische consequenties zijn gebonden aan een indeling in verschillende subgroepen. De gebezigde terminologie is daarom gericht op gemakkelijke hanteerbaarheid in de praktijk.

Doel en doelgroep

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met de zorg voor patiënten met erfelijk(e aanleg voor) CRC bezig houden, zoals klinisch genetici, genetisch consultants, pathologen, huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, internisten, gynaecologen, kinderartsen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van

wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up, periodiek onderzoek en profylactische operatie bij erfelijke en familiale darmkanker. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waarin onder meer aandacht is besteed aan taakverdeling en de rol van gespecialiseerde centra. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Colorectaal carcinoom als voorbeeld

Erfelijke darmkanker verschilt op enkele punten van andere erfelijke tumorsyndromen. Zo zijn er uitstekende methoden voor preventie van ziekte bij een hoog risico op CRC. Voorts kan de meest voorkomende erfelijke vorm, erfelijk non-polyposis CRC (Lynch syndroom) worden herkend aan genetische eigenschappen van de tumor. Aldus kan de patholoog bij het vaststellen van CRC door aanvullend onderzoek een aanwijzing krijgen voor een erfelijke ziekte. In de nabije toekomst zal voor CRC en voor andere tumoren een scala van genetische kenmerken bekend worden, die van belang zijn voor het biologisch gedrag van de tumor, de gevoeligheid voor chemo- en radiotherapie en die indicatief zijn voor een erfelijke oorzaak. Deze ontwikkelingen maken goede afstemming tussen de participerende specialismen van groot belang. De uitwerking van dit onderwerp voor erfelijk CRC kan daarmee ook van nut zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor andere erfelijke tumoren.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie tabel 1 hieronder). De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep. 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.

Opgesteld en geautoriseerd door:

Vereniging Klinische Genetica Nederland

In samenwerking met:

Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders Erfelijkheidsproblematiek
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Patiëntenorganisatie HNPCC Vereniging
Patiëntenorganisatie Polyposis Contactgroep
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
IKNL (voorheen: Vereniging van Integrale Kankercentra, VIKC)

In het kader van het programma:

'Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Tabel 1 Samenstelling werkgroep

Naam	Discipline	Plaats
dr. F.H. Menko, voorzitter	klinisch geneticus	VUMC Amsterdam
mw. dr. N. Hoogerbrugge, vice-voorzitter	internist	UMCN St. Radboud Nijmegen
lr. T. van Barneveld	senior-adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
mw. dr. E.M.A. Bleiker	psycholoog	NKI-AvL Amsterdam
mw. M. de Brabander-Zeelenberg	Polyposis Contactgroep	Waddinxveen
mw. dr. E. Dekker	maag-darm-leverarts	AMC Amsterdam
dr. J.J.P. Gille	klinisch moleculair geneticus	VUMC Amsterdam
mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	VIKC Rotterdam
Dhr. R.H.A. de Jong	Vereniging HNPCC	Nijkerk
mw. dr. I.M.A. Joung	procesbegeleider richtlijnen	VIKC Rotterdam
prof. dr. J.H. Kleibeuker	maag-darm-leverarts	UMCG Groningen
mw. dr. M.E. van Leerdam	maag-darm-leverarts	Erasmus MC Rotterdam
mw. dr. M.J.L. Ligtenberg	klinisch moleculair geneticus	UMCN St. Radboud Nijmegen
prof.dr. J. Morreau	patholoog	LUMC Leiden
mw. dr. M.J.E. Mourits	gynaecoloog	UMCG Groningen
dr. F.M. Nagengast	maag-darm-leverarts	UMCN St. Radboud Nijmegen
dr. R.H. Sijmons	klinisch geneticus	UMCG Groningen
dr. J.F.M. Slors	chirurg	AMC Amsterdam
mw. H.G. van Spijker	maatschappelijk werker	UMC Utrecht
mw. drs. M. van de Steeg	adviseur	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
dr. J.A.J.M. Taminiau	kinderarts	AMC Amsterdam
mw. dr. D.W. Voskuil	epidemioloog	NKI-AvL Amsterdam
dr. N.J. de Wit	huisarts	Rhenen

Klankbordgroep

Naam	Discipline	Plaats
mw. dr. L. Henneman	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
mw. mr. L.F. Markenstein	gezondheidsjurist	KNMG Utrecht
mw. dr. D.R.M. Timmermans	gezondheidswetenschapper	Amsterdam
prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar	chirurg	LUMC Leiden
prof. dr. E.W. Steyerberg	medisch beslistkundige	Erasmus MC Rotterdam
dr. H.F.A. Vasen	internist	directeur Stoet Leiden
prof. dr. D.L. Willems	ethicus	AMC Amsterdam

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging .

Inbreng patiëntenperspectief

De patiëntenorganisatie Vereniging HNPCC en Polyposis Contactgroep hebben geparticipeerd in de werkgroep.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn is beschikbaar op www.richtlijnen database.nl. De samenvattingskaart van de richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. In verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor patiënten en families met erfelijke en familiäre darmkanker wordt ernstig geadviseerd deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse zorg. Op lokaal niveau kan gebruik gemaakt worden van protocollen. De aangereikte indicatoren kunnen ondersteunend werken voor het beoordelen en verbeteren van de zorg rondom de patiënt.

Werkwijze

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (12 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij erfelijke darmkanker werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Daarnaast is een tweetal focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd, om van direct betrokken patiënten en familieleden te vernemen, met welke problemen zij in de praktijk werden geconfronteerd. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen, zie onderstaande opsomming, vormen de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. 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.

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines. Via systematische zoekopdrachten en 'reference checking' is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via de websites van het IKNL en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

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: patiënte voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. 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 werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Uitgangsvragen

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 familiaire en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijscriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijscriteria?
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 subtotaal 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?

Zoekverantwoording

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De trefwoorden die voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt zie [bijlage 3](#). 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 teruggedaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

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 (zie notitie 18). 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 [102](#) [103](#).

Autorisatie datum: 09-01-2008

Notitie

GI najaar 2007

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 multipele, 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