

Richtlijn erfelijke darmkanker

UPDATE 2025

CHARLOTTE VERBERNE





Sarah van Duijn



Merel Wassenaar



Debby Tennekes



Diana Gutierrez -



Jacqueline Loo



Joppe Tra -



Evie Verweg



Carli Tops



M Nielsen



Job Verdonshot



Jorien Woolderink



Toine van der Heijde



Charlotte Verberne



Hicham Bouchiba



Mariette van Kouwen



Nicoline Hoogerbrugge



Evelien Dekker



Jurgen Seppen



Sanne Bajwa - ten Brinke



Lisette Saveur



Monique van Leerdam



Anja Wagner



Ivonne Schoenaker



Alies Oost



Anniek van Westing



Dagmar Nieboer -



Esther van der Bijl



Ingeborg van Dusseldorp van



Jing de Haan - Du



Josefiën Buddeke



Leanne Küpers



Linda Niesink - Boerboom



Lotte Weijdijk



Majke van Bommel

Opbouw van de richtlijn

1. Diagnostiek en verwijzing KG bij Lynch en CRC
2. Surveillance bij familiale CRC
3. Lynch syndroom
 - De 4 Lynch syndromen
 - Risico op CRC en extracolonische maligniteit
 - Chirurgische behandeling Lynch
 - Chemoprofylaxe
4. Adenomateuze polyposis
- [5. Serrated polyposis]

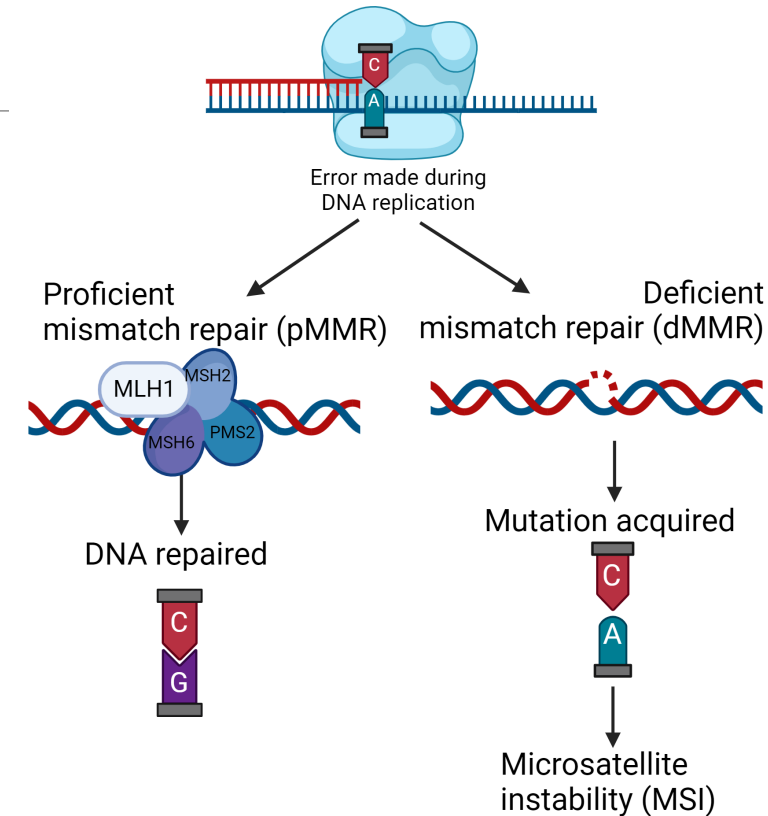
Mismatch repair

Het mismatch-repair systeem repareert replicatiefouten in het DNA.

Mismatch repair (MMR) genen: MLH1, MSH2, MSH 6, PMS 2 repareren DNA schade aan microsatellieten

Microsatellieten op het DNA zijn korte, repetitieve stukjes DNA.

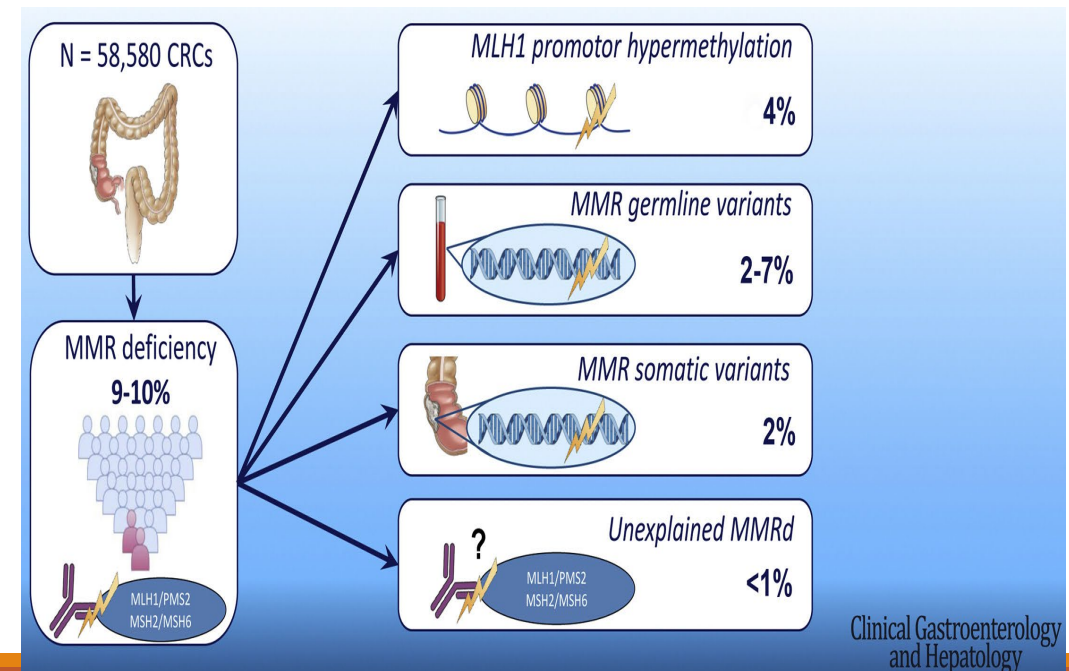
Genetische deficiëntie van de MMR genen leiden ertoe dat replicatiefouten niet meer worden gerepareerd > microsatellieten worden instabiel



Lynch syndroom

- MLH1, MSH2, MSH 6 en/of PMS 2 zijn agv een kiembaanmutatie deficient in Lynch syndroom
- MLH1 kan epigenetisch niet meer werken (hypermethylering); dus geen genetische afwijking (geen Lynch)
- MLH1 is gekoppeld aan PMS2 en MSH 2 is gekoppeld aan MSH 6 als zogenoemde heterodimeren

Lynch syndroom komt naar schatting voor bij 1 op 300 mensen



1. Diagnostiek en verwijzing KG bij Lynch en CRC

2. Surveillance bij familiale CRC

3. Lynch syndroom

- De 4 Lynch syndromen
- Risico op CRC en extracolonische maligniteit
- Chirurgische behandeling Lynch
- Chemoprofylaxe

4. Adenomateuze polyposis

[5. Serrated polyposis]

	IHC MMR neg (totaal, Lynch en somatisch)	Lynch syndroom totaal	Advies IHC /MSI voor detectie Lynch
CRC	10%	2-3% <50 jaar 7%	<70 jaar
EC	25-30%	3%	<70 jaar
OC, niet-sereuze vormen	6-13%	1-3%	<70 jaar
Dunne darmkanker	20-30%	5-10%	<70 jaar
hogere urinewegen	5-10%	2,5-5%	<70 jaar
Blaas	1,5%	1%	<50 jaar
Pancreas	5%	1% (<50 jaar:3-5%)	<50 jaar
Maag	10%	1%	<50 jaar
Hersentumoren	2%	<1%	Niet standaard
Talgkliertumoren	30-40%	10-20%	<70 jaar
Prostaat	3%	<1%	Niet standaard

Richtlijn Diagnostiek– aanbeveling

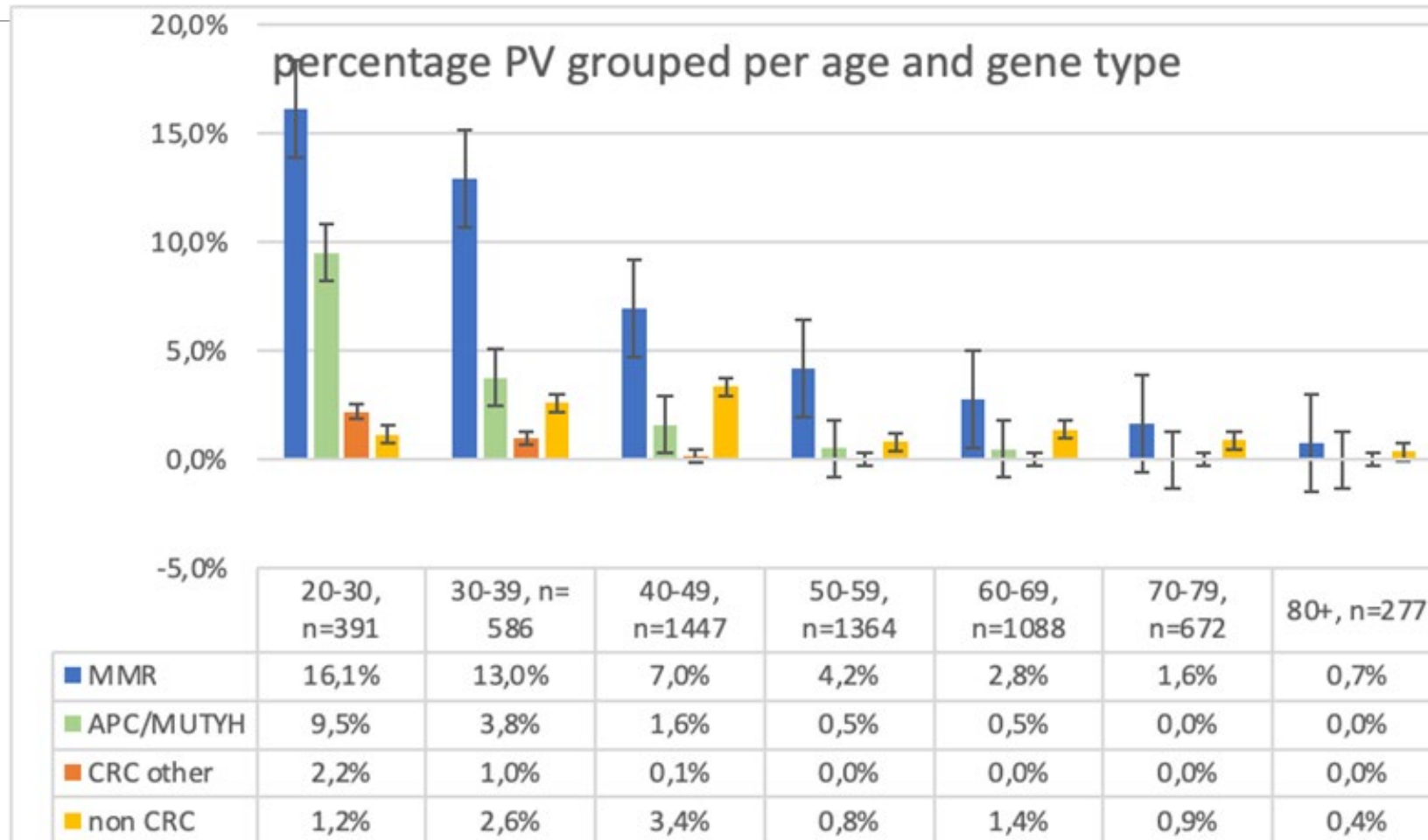
Verricht voor de detectie van Lynch syndroom routinematig immunohistochemie van de MMR-eiwitten en/of moleculaire MSI-analyse bij adenocarcinoom van de dikke darm gediagnostiseerd < 70 jaar

Tevens bij endometriumcarcinoom, niet-sereus epitheliaal ovariumcarcinoom, urotheelcelcarcinoom van de hogere urinewegen, talgklier tumoren en dunne darm tumoren

Verricht voor de detectie van Lynch syndroom routinematig IHC van de MMR-eiwitten en/of moleculaire MSI-analyse bij de volgende tumoren gediagnostiseerd < 50 jaar: bij pancreasca, galwegca, maagca, blaasca

In geval van immunohistochemisch MLH1 (en PMS2) verlies, dient bij de onderzochte tumoren <70 jaar aanvullend *MLH1* promoter methylatie onderzoek in de tumor te worden gedaan.

Gen afwijking bij CRC



Verwijzing naar KG - aanbevelingen richtlijn

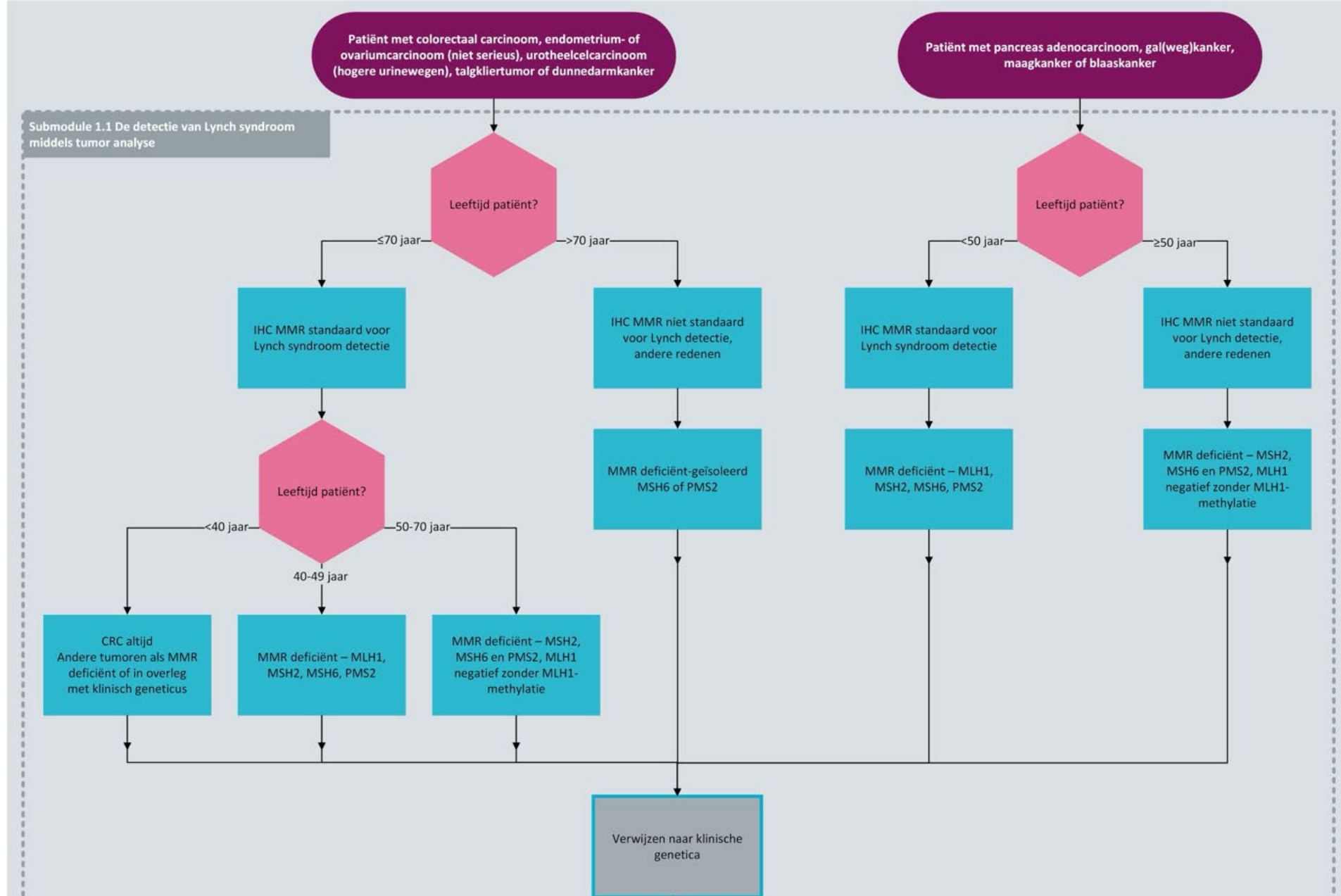
Verwijs CRC -patiënten jonger dan 40 jaar met een CRC-diagnose **standaard** door naar de polikliniek Klinische genetica voor erfelijkheidsonderzoek en -advies.

Verwijs CRC - patiënten van ≥ 40 jaar en < 70 jaar **niet standaard** naar de polikliniek klinische genetica voor erfelijkheidsonderzoek en advies tenzij:

- MMRd
- MMRp status en één van de volgende criteria:
 - 10 of meer adenomen < 60 jaar (cumulatief)
 - 20 of meer adenomen < 70 jaar (cumulatief)

Belaste voorgeschiedenis of familieanamnese verdacht voor een tumor predispositie syndroom

- *>1 primaire tumoren bij dezelfde patiënt, waarvan 1 op ongebruikelijk jonge leeftijd; zie [tabel 2](#)*
- *Eerstegraadsfamilieleden met ongebruikelijk jonge kankerdiagnose(s), waarbij deze familieleden niet zelf verwezen kunnen worden;*
- *Sterke clustering van darmkanker (≥ 3 eerstegraads < 80 jaar of 2 eerstegraads < 60 jaar) in de familie)*



Welke genen worden onderzocht bij KG?

Samenstelling genenpanel CRC

Tabel 1: Aanbevolen genen per patiëntencategorie

Indicatie/ aandoening:	Core genen
(1) Lynch syndroom	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (3' deel)</i>
(2) Adenomateuze polyposis	<i>APC, MUTYH, AXIN2, MLH3, MSH3, MBD4, NTHL1, POLE, POLD1 (zie ook submodule 1.4)</i>
(3) Hamartomateuze polyposis	<i>BMPT1A, PTEN, SMAD4, STK11 (zie ook submodule 1.4)</i>
(4) CRC breed	Genen geassocieerd met Lynch syndroom + adenomateuze polyposis + hamartomateuze polyposis + serrated polyposis (<i>RNF43</i>) + GREM1 duplicatie + eventueel <i>RPS20/ MCM8/ MCM9</i> (zie ook submodule 1.4)
(5) CRC breed+ aanvullende tumor predispositie genen*	Het CRC-brede panel + Niet-CRC gerelateerde genen, afhankelijk van de vraagstelling. # met name HBOC-gerelateerd (<i>BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, BRIP1, RAD51C, RAD51D</i>), <i>TP53</i> en/of <i>CDKN2A</i>

* WES of WGS-panel erfelijke kanker kan overwogen worden.

De diagnose 'erfelijke darmkanker' is bij het vinden van een pathogene variant in een van deze genen echter NIET bevestigd, er kunnen nog andere genetische factoren een rol spelen; zie tabel 1: genpanelanalyse in verschillende leeftijdsgroepen.

Zie voor een toelichting van de polyposis-geassocieerde genen ook het desbetreffende Module over polyposis (submodule 1.4) **

In de praktijk kan gekozen worden voor losse panels of een groot CRC/polyposis panel

1. Diagnostiek en verwijzing KG bij Lynch en CRC

2. Familiaire CRC

3. Lynch syndroom

- De 4 Lynch syndromen
- Risico op CRC en extracolonische maligniteit
- Chirurgische behandeling Lynch
- Chemoprofylaxe

4. Adenomateuze polyposis

[5. Serrated polyposis]

2. Familiaire CRC

Patienten met $> 2,5$ x verhoogd risico op CRC ten opzichte van het populatie life time risico komen in aanmerking voor screening buiten het bevolkingsonderzoek:

- familieleden met 1 eerstegraads familielid met CRC onder de 50 jaar of
- familieleden met 2 of meer eerstegraads familieleden met CRC onder de 70 jaar
- Adviseer iemand met een meer dan 2,5 keer levenslang verhoogd risico (10%) op CRC coloscopie surveillance vanaf 40 jaar.

Verricht elke vijf jaar een coloscopie bij familieleden tussen 40-80 jaar en die voldoen aan bovenstaande criteria, afhankelijk van de vitaliteit van de betrokkene.

Adviseer familieleden met een minder dan 2,5 keer verhoogd risico om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker.

1. Diagnostiek naar Lynch syndroom en verwijzing KG in patiënten met CRC

2. Familiaire CRC

3. Lynch syndroom

- De 4 Lynch syndromen
- Risico op CRC en extracolonische maligniteit
- Chirurgische behandeling Lynch
- Chemoprofylaxe

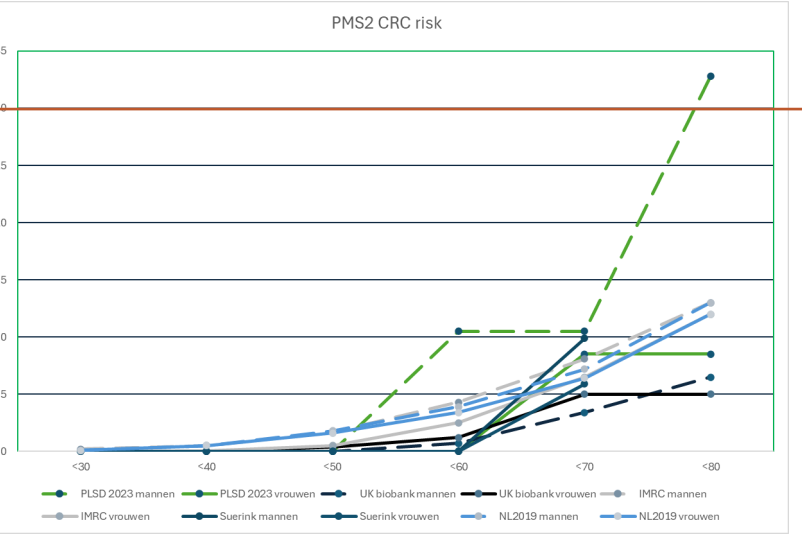
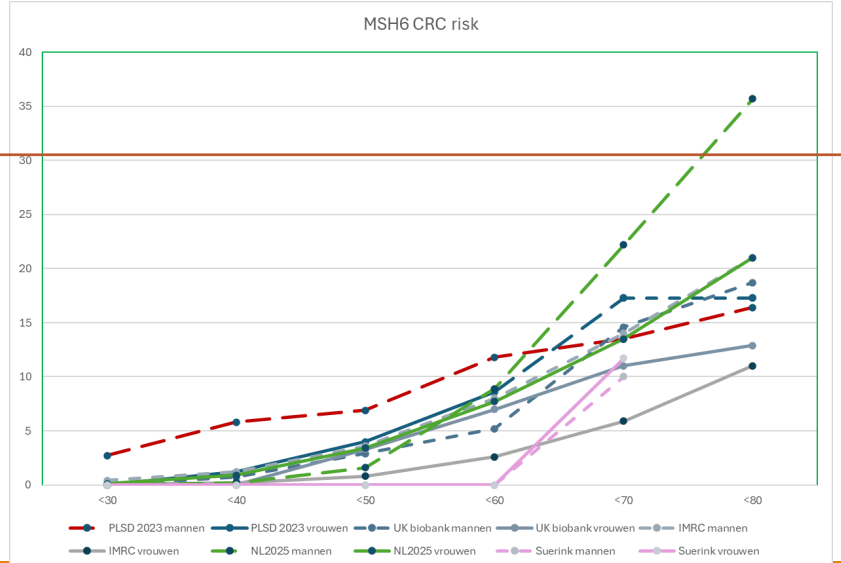
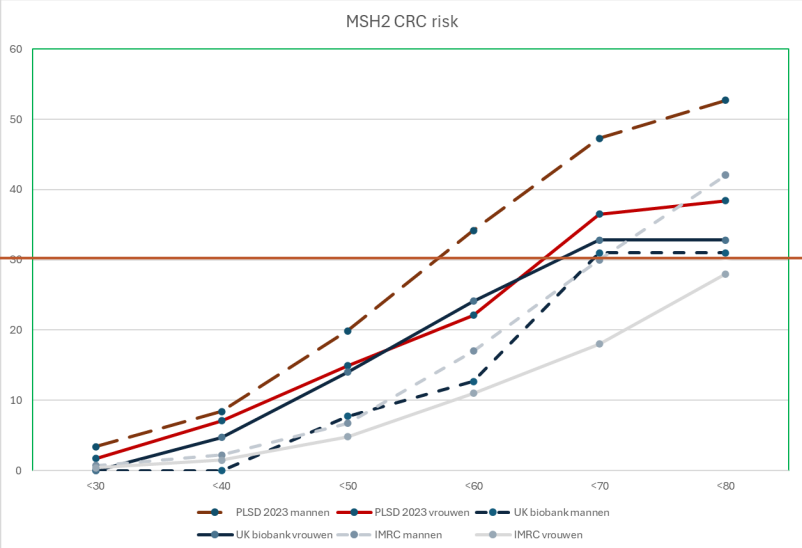
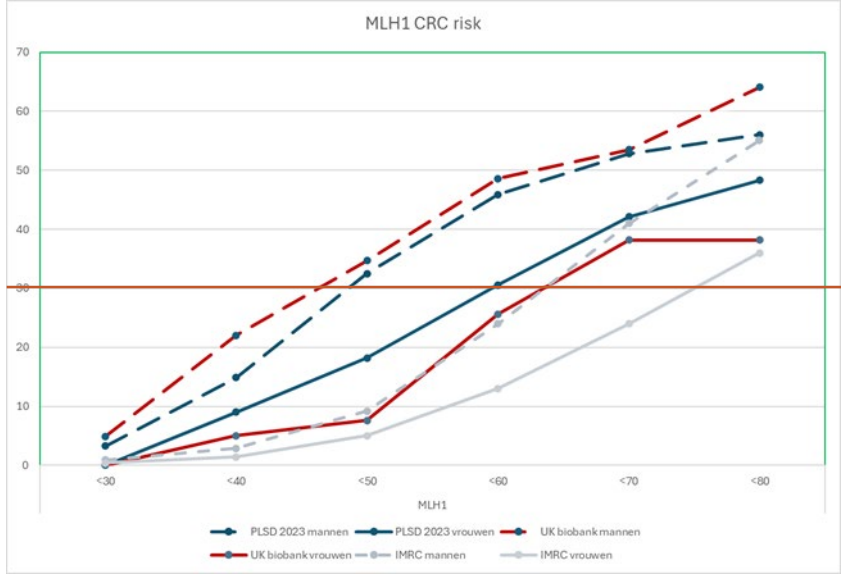
4. Adenomateuze polyposis

[5. Serrated polyposis]

3. Lynch syndroom

De ene deficiëntie is de andere niet

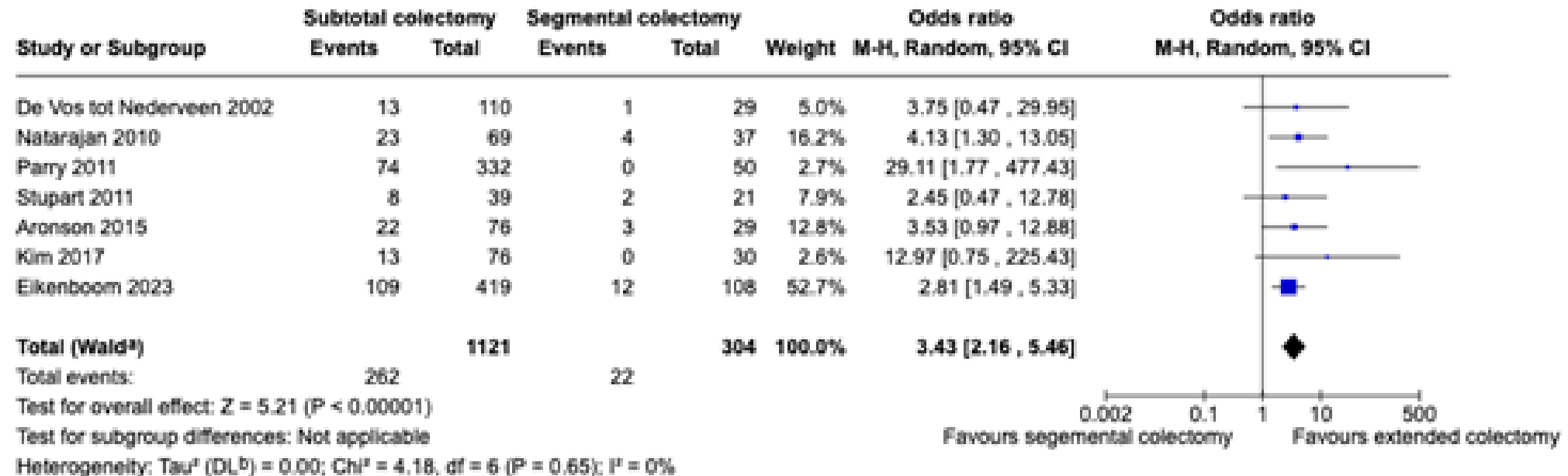
De 4 Lynch syndromen: MLH1-LS, MSH2-LS, MSH6-LS en PMS1-LS



	CRC
MLH1-LS	30-60%
MSH2-LS	30-60%
MSH6-LS	20-40%
PMS2-LS	5-15%

Risico op metachroon CRC

Oude richtlijn: subtotale colectomie



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b Tau^2 calculated by DerSimonian and Laird method.

Nieuwe studies: mCRC per type Lynch

Risico op metachroon CRC (mCRC) verschilt per MMR type

- SUCCESS analyse (Eikenboom et al 2023); n = 527
- 364 high-risk PV (MLH-1 en MSH-2); 22% mCRC
- 163 low-risk PV (MSH-6 en PMS2); 9% mCRC (allen na segmentele colectomie)

	HR	95% CI	P-value
High-risk / Partial Colectomy	2.47	1.34 – 4.54	0.004
Low-risk / Extensive Surgery	NA	NA	NA
Low-risk / Partial Colectomy	1.32	0.66 – 2.66	0.43

Table 3: mCRC risk in different subgroups compared to the mCRC risk in high-risk LS carriers with extensive surgery
mCRC = Metachronous ColoRectal Cancer; LS = Lynch Syndrome; HR = Hazard Ratio; NA = not applicable

Opvallend weinig QoL onderzoek

Functioneel slechtere resultaten na subtotale colectomie dan na segmentele colectomie (frequentie van defaecatie, consistentie van defaecatie) echter geen significant verschil in kwaliteit van leven

Kanker risico per type Lynch– extracoloonische manifestaties

	CRC	EC	OC	UTUC en blaas	Maag	Dunne darm, HPB, hersenen
<i>MLH1</i> - LS	30-60%	30-50%	5-15%	~5%	~5%	≤5%
<i>MSH2</i> - LS	30-60%	30-50%	10-20%	10-15%	5-10%	<5%
<i>MSH6</i> - LS	20-40%	20-50%	5-10%	<5%	<3%	<5%
<i>PMS2</i> - LS	5-15%	10-15%	Niet verhoogd	Niet verhoogd	Niet verhoogd	Niet verhoogd

Rol van immunotherapie

Neoadjuvante immunotherapie leidt tot pathologische tumorrespons in MMRd tumoren; upfront ipilimumab/nivolumab leidde tot 20/20 (100%) respons waarvan 19 majeure respons (< 10% tumorrest) (NICHE studie, Chalabi 2020)

De vervolgstudie (NICHE-2; Chalabi, 2024) met 107 MMRd tumoren toont ook een vergelijkbare zeer hoge pathologische respons na neoadjuvante immunotherapie, met 68% complete pathologische respons.

Momenteel loopt er een Nederlandse studie naar de waarde van inductietherapie met pembrolizumab voor patiënten met een irresectabel dMMR CRC; de PUMA trial

Rol van 'chemopreventie'

CAPP2 studie: 600 mg Aspirine 1dd voor minstens 2 jaar in Lynchpatienten

- 1999- 2005, N= 861; 427 aspirin en 434 placebo.
- 10 jr followup = 8500 persoonsjaren
- 40 (9%) / 427 CRC in asprinegroep vs 58 (13%) / 434 CRC in placebogroep.
- intention-to-treat analyse niet significant

600mg geen gangbare dosis in NL

Kwaliteit coloscopie in afgelopen 25 jaar fors verbeterd

Lynch CRC - Richtlijn aanbevelingen

Overweeg bij patiënten met Lynch syndroom (LS) met een *MSH2* of *MLH1* pathogene variant en coloncarcinoom een subtotale colectomie met ileorectale of ileosigmoidale anastomose. Overweeg bij oudere patiënten een segmentele resectie.

Verricht bij patiënten met Lynch syndroom met een *MSH6* of *PMS2* pathogene variant en coloncarcinoom bij voorkeur een segmentele resectie.

Bespreek bij vrouwen met *MLH1*-LS, *MSH2*-LS en *MSH6*-LS en een coloncarcinoom de optie om tegelijk met colonchirurgie een preventieve hysterectomie met dubbelzijdige adnexextirpatie verrichten vanaf 40-45 jaar

Verricht geen aanvullende preventieve hysterectomie en dubbelzijdige adnexextirpatie bij *PMS2* gen draagsters voor het 50^e jaar.

Behandel patiënten met Lynch syndroom en rectumcarcinoom volgens de richtlijn colorectaal carcinoom: behandeling rectumcarcinoom

1. Diagnostiek naar Lynch syndroom en verwijzing KG in patiënten met CRC

2. Familiaire CRC

3. Lynch syndroom

- De 4 Lynch syndromen
- Risico op CRC en extracolonische maligniteit
- Chirurgische behandeling Lynch
- Chemoprofylaxe

4. Adenomateuze polyposis

[5. Serrated polyposis]

FAP en MAP

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) wordt veroorzaakt door een kiembaan pathogene variant in het *APC*-gen

- autosomaal dominant overervingspatroon.
- prevalentie ongeveer 1 op de 1:6.850 tot 1:23.700
- Adenomen in colorectum en bovenste tractus digestivus.
- Precursor laesies zijn goed te herkennen en goed te behandelen

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP) is een autosomaal recessief overervende aandoening.

- MAP-patiënten hebben meestal 10 tot een paar honderd adenomen in de dikke darm en endeldarm.
- Duodenale en extra-intestinale manifestaties komen ook voor, maar minder vaak en op oudere leeftijd dan bij FAP.

Aanbevelingen surveillance maag en duodenum

De klinische zorg voor (A)FAP- en MAP-patiënten behoort plaats te vinden in een expertisecentrum

Start bovenste tractus endoscopische surveillance:

- Bij patiënten met (A)FAP vanaf 25 jaar
- Bij patiënten met MAP vanaf 35 jaar

De adviezen voor surveillance van het colorectum bij FAP, MAP en adenomateuze polyposis e.c.i. zijn niet herzien.

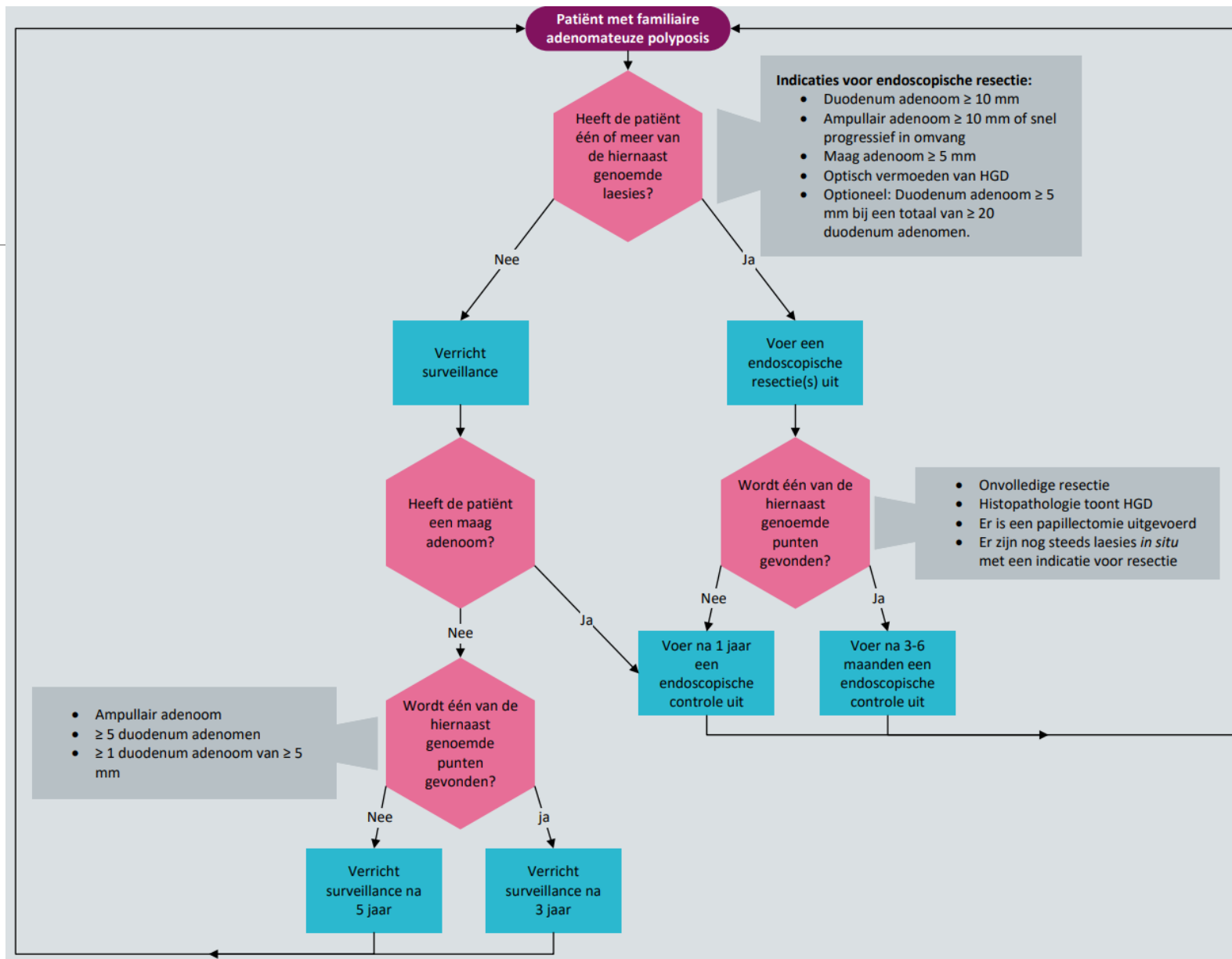
- Coloscopieën vanaf 25 jaar
- Endoscopische resectie van adenomen en herhaalscopie obv aantal adenomen
- Bij HGD en CRC (procto)colectomie met ileorectale anastomose of IPAA bespreken

FAP en MAP – surveillance en adviezen/tips

Overweeg profylactische duodenumchirurgie bij ernstige duodenale polyposis die niet endoscopisch behandeld kan worden

Verwijs bij een bewezen carcinoom van maag, duodenum of papil naar een expertisecentrum voor het bepalen en verrichten van de beste behandeloptie in een multidisciplinair team.

Zorg bij een Roux-en-Y reconstructie na maagresectie dat de blinde lis kort wordt aangelegd (ongeveer 30 cm), om effectieve post-chirurgische surveillance mogelijk te maken.



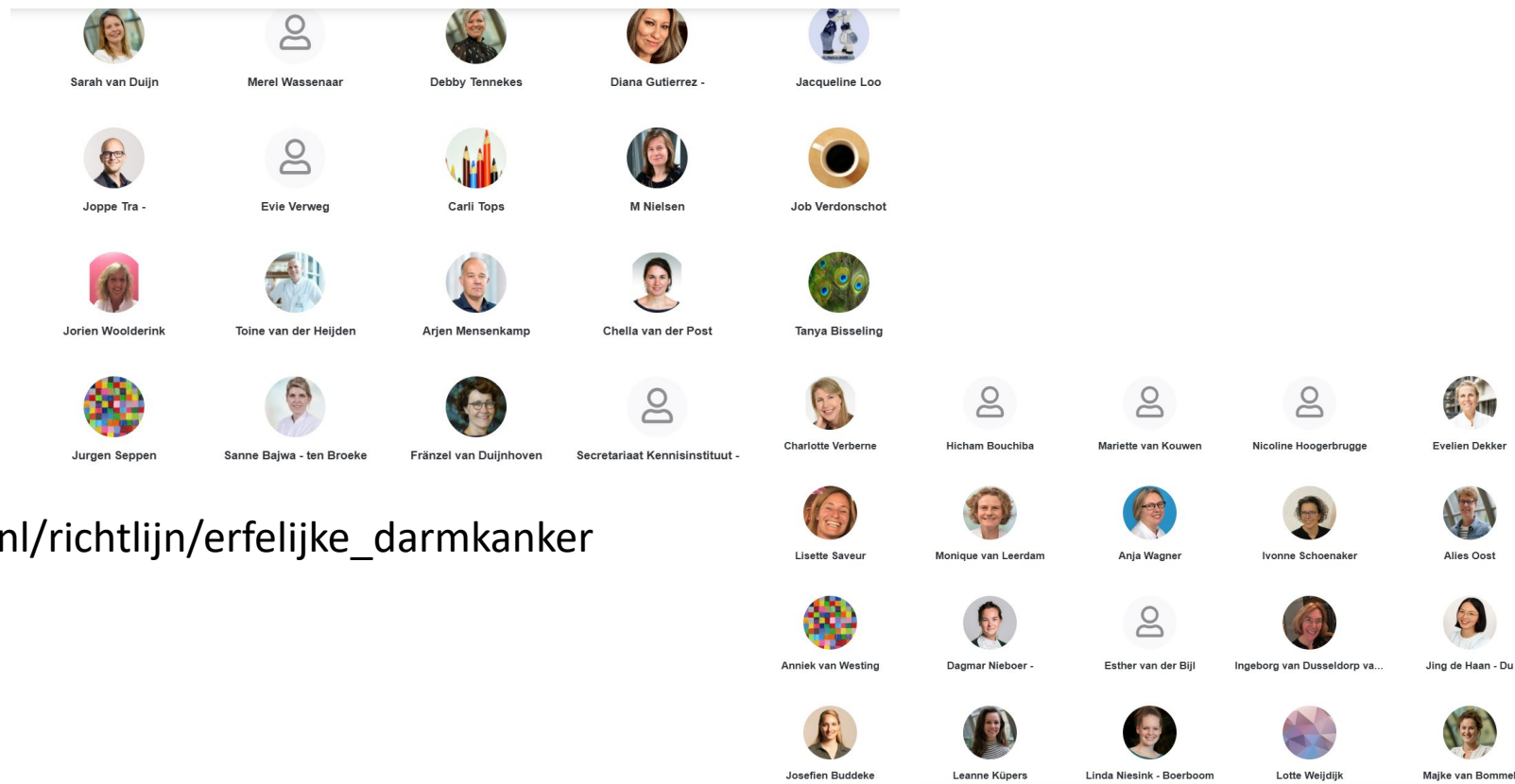
In het kort

Kijk naar de MMR status en verwijs waar nodig naar KG / MDL surveillance

Bij patiënten met Lynch syndroom met CRC bepaalt het type pathogene variant het type chirurgie

In de toekomst mogelijk/waarschijnlijk rol voor neoadjuvante immunotherapie bij Lynch

Dank voor de aandacht



richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_darmkanker

c.verberne@zha.nl