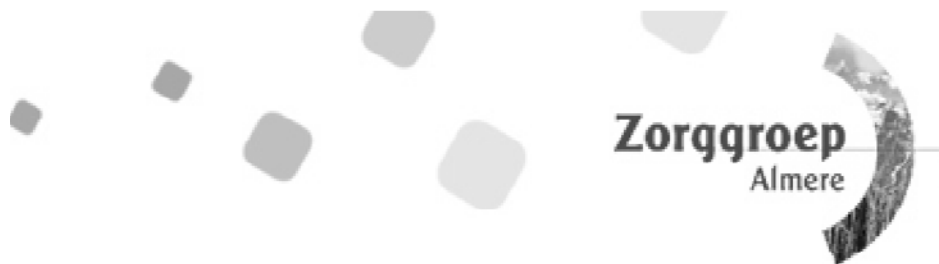


## Familiair coloncarcinoom



Dit is een uitgave van het Flevoziekenhuis i.s.m. Zorggroep Almere  
Afdeling Maag-, Darm en Leverziekten  
Maart 2013

# Inleiding

## **Geachte collega,**

Voor u ligt de folder ter ondersteuning van het project 'Familiaal coloncarcinoom'. Tijdens het KWF symposium in het voorjaar van 2012 is familiair coloncarcinoom gekozen als één van de drie projecten om uit te werken. Er wordt binnen het project geen onderzoek gedaan, er is alleen sprake van het optimaliseren van bestaande zorg!

Doel van dit project is om zo veel mogelijk patiënten met een verhoogd risico op darmkanker op te sporen en hun risico te beperken door het, indien nodig, verrichten van een coloscopie waarbij voorstadia van coloncarcinoom (poliepen) kunnen worden verwijderd.

Wij hebben er als projectgroep voor gekozen om ons met informatie op de patiënt te richten. Indien de patiënt, naar aanleiding van deze informatie, van mening is dat hij een verhoogd risico heeft, dan zal hij zich in de meeste gevallen tot zijn of haar huisarts wenden. Om te zorgen dat u daar goed op bent voorbereid en zo min mogelijk tijd kwijt bent aan het vergaren van voldoende informatie, zijn in deze folder de actuele beschikbare gegevens op een rijtje gezet. Deze informatie staat ook op het intranet van Zorggroep Almere en op Huisartsenpagina van de MDL-ziekten van het Flevoziekenhuis (via: [www.flevoziekenhuis.nl](http://www.flevoziekenhuis.nl)).

**Algemeen advies: indien in de familie op zeer jonge leeftijd darmkanker voorkomt, is het op alle leeftijden zinvol om voor patiënten een afspraak te maken voor een adviesgesprek bij de MDL-arts. Tijdens dit gesprek kan dan in overleg met patiënt worden bekeken op welke leeftijd een coloscopie wenselijk is.**

Dit project staat los van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker (in de niet risicogroepen) dat in het najaar van 2013 door de overheid gefaseerd zal worden opgestart in de leeftijdsgroep 55-75 jaar. Voor meer informatie over het bevolkingsonderzoek kunt u terecht op: [www.bevolkingsonderzoekdarmkanker.nl](http://www.bevolkingsonderzoekdarmkanker.nl).

Mocht u naar aanleiding van de folder vragen hebben, schroom dan niet om contact op te nemen met ondergetekenden!

**Brigit Jonkers**, huisarts in De Compagnie ([bjonkers@zorggroep-almere.nl](mailto:bjonkers@zorggroep-almere.nl))

**Marjan Wagenmakers**, huisarts in De Spil ([mwagenmakers@zorggroep-almere.nl](mailto:mwagenmakers@zorggroep-almere.nl))

**Dr Rosalie Mallant-Hent**, MDL-arts ([rmallant@flevoziekenhuis.nl](mailto:rmallant@flevoziekenhuis.nl))

# Inhoudsopgave

Praktisch	blz. 6
Getallen en definities	blz. 9
Erfelijke vormen	blz. 11
• Lynch Syndroom	blz. 11
• Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP)	blz. 12
• <i>MUTYH</i> -geassocieerde Polyposis (MAP)	blz. 14

# Praktisch

## **Wie komt er in aanmerking voor verwijzing naar de poli MDL?**

- Alle mensen tussen de 45 en 75 jaar met een eerstegraads familielid dat darmkanker heeft gekregen voor de leeftijd van 50 jaar.
- Alle mensen tussen de 45 en 75 jaar met twee eerstegraads familieleden die darmkanker hebben gekregen voor de leeftijd van 70 jaar.
- Bij 2 eerstegraads familieleden die darmkanker hebben gekregen op een leeftijd ouder dan 70 jaar valt een eenmalige coloscopie op de leeftijd van 65 jaar te overwegen.
- Verwijzing van mensen ouder dan 75 jaar lijkt niet geïndiceerd.

Tijdens het intakegesprek wordt de familiestamboom van de patiënt in kaart gebracht ten aanzien van darmkanker en andere maligniteiten die mogelijk in het kader van een darmkanker gerelateerd syndroom kunnen voorkomen (zie voor uitvoerige beschrijving verderop in de paragraaf Erfelijke Vormen).

Daarnaast krijgt hij/zij uitleg over de coloscopie en de daarbij behorende voorbereiding en mogelijkheid van sedatie. Als bij de coloscopie geen afwijkingen worden gevonden krijgt men in het algemeen het advies het onderzoek na 6 jaar te herhalen.

Indien er op grond van de familiere geschiedenis mogelijk sprake zou kunnen zijn van een erfelijke belasting, dan zal patiënt uitleg krijgen over de mogelijkheden van verwijzing naar de klinische genetica.

## **Hoe verwijst ik een patiënt met een verdenking op familiale belasting op colorectaal carcinoom naar de poli MDL?**

Door het invullen van een normaal faxformulier of door het faxen van een verwijsbrief (faxnummer: (036) 868 9187). De patiënt wordt dan door de poli MDL gebeld voor het maken van een afspraak.

## **Wat gebeurt er als er poliepen worden gevonden?**

Als er poliepen worden gevonden dan komt patiënt op de poli MDL voor de PA uitslagen. Daarna komt patiënt in de CBO richtlijn surveillance na polipectomie. Dit advies zal ook worden gecommuniceerd naar de huisarts.

Het Flevoziekenhuis zal als service de patiënt opnemen in een oproepsysteem. Dit oproepsysteem is echter nooit waterdicht en dus zal de

verantwoordelijkheid voor het maken van een nieuwe afspraak altijd bij de patiënt blijven liggen. Het surveillance interval is dan mogelijk korter dan bij de familiäre belasting.

### **Wat gebeurt er als er geen poliepen worden gevonden?**

Als er geen poliepen worden gevonden maar het berekende familiäre risico hoog genoeg is om controle te rechtvaardigen, dan krijgt de patiënt een advies wanneer hij/zij weer een colonoscopie dient te laten uitvoeren. Dit advies zal ook worden gecommuniceerd naar de huisarts.

Het Flevoziekenhuis zal als service de patiënt opnemen in een oproepsysteem. Dit oproepsysteem is echter nooit waterdicht en dus zal de verantwoordelijkheid voor het maken van een nieuwe afspraak altijd bij de patiënt blijven liggen.

### **Wat heeft het Flevoziekenhuis allemaal in huis?**

In de provincie Flevoland zijn meer dan gemiddeld veel mensen met darmkanker. Daarom is het colorectaal carcinoom gekozen als een van de 5 speerpunten van het Flevoziekenhuis.

Op het gebied van de darmkanker operaties werkt het Flevoziekenhuis nauw samen met het AMC. Voor beide ziekenhuizen wordt (het leeuwendeel) van deze operaties in Almere uitgevoerd. De patiënten uit Almere worden begeleid door een team van Colincare verpleegkundigen. Zij plannen alle afspraken rondom de operatie en de nacontrole. Daarnaast zijn zij laagdrempelig bereikbaar voor zowel patiënten als verwijzers.

De afdeling chirurgie van het Flevoziekenhuis doet meerdere (laparoscopische) colonoperaties per week en neemt deel aan de landelijke registratie van uitkomsten van operaties en complicaties (DSCA).

Op het gebied van het opsporen van darmkanker door middel van een coloscopie loopt de MDL afdeling van het Flevoziekenhuis voorop in Nederland. Alle beschikbare technieken om poliepen weg te halen worden regelmatig gebruikt. In het kader van het proefbevolkingsonderzoek op darmkanker heeft de MDL afdeling het afgelopen jaar samen met het AMC 10.000 mensen opgeroepen om ontlasting in te leveren. Een groot deel van de mensen heeft hier gevolg aan gegeven. Alle mensen met een positieve test hebben een coloscopie ondergaan.

De afdeling heeft certificering aangevraagd voor het uitvoeren van coloscopieën in het kader van het in 2013 te starten bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

Mocht er helaas sprake zijn van een vergevorderd stadium van (endel)darmkanker, dan beschikt het ziekenhuis eveneens over een goed uitgeruste oncologieafdeling, waar zowel klinisch als in dagbehandeling chemotherapie wordt gegeven.

Daarnaast is er een dependance van de afdeling Radiotherapie van het AMC. Ook is er een spreekuur van de klinische genetica, de afdeling die zich bezig houdt met het opsporen van erfelijke oorzaken van kanker.

# Getallen en definities

## Hoeveel mensen krijgen er per jaar darmkanker in Nederland?

Er worden in Nederland 12.000 nieuwe gevallen van darmkanker gevonden. In 2009 overleden 4500 mensen aan deze ziekte.

## Hoe hoog is het risico op darmkanker voor de algemene bevolking?

Er is een gemiddeld levenslang risico op darmkanker in de algemene bevolking van ongeveer 5%.

**Tabel 1:**

		Leeftijd individu			
Geslacht	Tijd	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
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.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl))

## Hoeveel mensen krijgen er per jaar darmkanker in Almere?

Er zijn per jaar in Almere ongeveer 150 nieuwe gevallen van darmkanker. Er overlijden ongeveer 55 mensen per jaar aan de ziekte.

## Hoeveel mensen lopen er in Almere een risico op familiair coloncarcinoom?

Precieze getallen daarover zijn landelijk niet bekend. Met gaat er van uit dat er bij 5 tot 10% van de gevallen van darmkanker sprake is van een erfelijke vorm. In de literatuur wordt beschreven dat 2% van de bevolking tussen 50 en 70 jaar een familiair risico heeft op darmkanker. Voor Almere gaat dat om ongeveer 850 personen. Dit is inclusief de mensen met een erfelijke aanleg.

## Hoe hoog is het risico op darmkanker bij familiair coloncarcinoom?

Het risico op colorectaal carcinoom is afhankelijk van het aantal verwanten met colorectaal carcinoom, de graad van verwantschap en de leeftijd waarop het colorectaal carcinoom werd gediagnosticeerd. Op grond van epidemiologische studies worden de volgende relatieve risico's gehanteerd:

**Tabel 2:**

<b>Risico op darmkanker voor eerstegraads verwanten van patiënten met darmkanker</b>	
<i>Familiegegevens</i>	<i>Relatief risico</i>
Eén eerstegraads verwant met CRC	2.25 (95% CI 2.00-2.53)
Eén eerstegraads verwant met CRC < 50 jr	3.87 (95% CI 2.40-6.22)
Meer eerstegraads verwanten met CRC	4.25 (95% CI 3.01-6.08)

**Wat is het verschil tussen erfelijke darmkanker en familiair coloncarcinoom?**

Indien er geen erfelijke mutatie is aangetoond maar colorectale carcinomen wel vaker in de familie worden gevonden, dan in de algemene bevolking dan spreken we van een familiair colorectaal carcinoom.



# Erfelijke vormen

**Welke erfelijke vormen van darmkanker zijn er bekend en hoeveel risico op darmkanker hebben deze mensen?**

**Lynch Syndroom** (vroeger Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC) genoemd)

Klinisch-diagnostische criteria voor bewezen Lynch Syndroom:

- a. Vaststelling van pathogene kiembaanmutatie in MLH1, MSH2, MSH6 of PMS2;
- b. Vaststelling uitschakeling MSH2 als gevolg van deletie in 3' exonen van EPCAM-gen (voorheen TACSTD1-gen genoemd);
- c. Vaststelling kiembaan hypermethylatie MLH1 promotor.

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant;
- Prevalentie: 1-5% van alle gevallen van colorectaal carcinoom;
- Kliniek: Lifetime risico op colorectaal carcinoom op de leeftijd van 70 jaar: 25-70%;
- Gemiddelde leeftijd diagnose colorectaal carcinoom is circa 45 jaar; bij MSH6-dragers circa 55 jaar;
- 60% van de colorectale tumoren zijn gelokaliseerd in het proximale deel van het colon;
- In 18% van de gevallen treden multiële primaire colontumoren op; kans op 2e colontumor: 10-15% na 10 jaar; betere prognose Lynch Syndroom geassocieerd colorectaal carcinoom in vergelijking met niet-erfelijk colorectaal carcinoom;
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jongvolwassen leeftijd;
- Periodiek onderzoek: bij patiënten, mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers vanaf 25 jaar 1x/2 jaar colonoscopie

## **Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) / APC-geassocieerde Adenomateuze Polyposis**

Klinisch-diagnostische criteria voor klassieke FAP:

- >100 adenomateuze poliepen in colon en rectum;
- Atypische FAP: Laag aantal adenomateuze poliepen in colon en rectum (meestal 10-100); ontwikkeling op oudere leeftijd; NB soms binnen een familie patiënten met FAP en met AFAP

Kenmerken:

- Overervingspatroon: Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%.
- Prevalentie: 1% van alle gevallen van colorectaal carcinoom.
- Kliniek:
  - Klassieke FAP: adenomateuze poliepen ontstaan op een leeftijd tussen 10 en 30 jaar; indien geen profylactische operatie wordt verricht, ontstaat in bijna 100% van de gevallen colorectaal carcinoom; polyposis met of zonder colorectaal carcinoom wordt in deze gevallen meestal vastgesteld tussen 35- en 45-jarige leeftijd.
  - Atypische FAP: het cumulatieve risico op colorectaal carcinoom is ongeveer 70% op 80-jarige leeftijd; de gemiddelde leeftijd van diagnose van adenomen is 45 jaar en colorectaal carcinoom 56 jaar.
- Genetische basis:
  - APC-gen (chromosoom 5); 15-20% van FAP patiënten heeft een de novo mutatie (ouders niet aangedaan), cave mozaïcisme (~4%).
  - Bij atypische FAP bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen, of in exon 9.
- DNA-diagnostiek: Mutatiedetectie in circa 80% van families met klassieke FAP.

Beleid: DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt.
- Indien mutatie bekend: presymptomatische DNA-diagnostiek vanaf 10-12 jaar.

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatiedragers en eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers:
  - Coloscopie 1x/2 jaar vanaf 10-12 jaar.
  - Gastroduodenoscopie 1x/1-5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van Spigelmanclassificatie.

- Bij atypische FAP:
  - colonoscopie 1x/2 jaar vanaf 18-20 jaar.
  - gastroduodenoscopie 1x/1-5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen.

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

Klinisch-diagnostische criteria:

- Meestal 10-100 adenomateuze poliepen in colon en rectum en/of CRC

Kenmerken:

- Overervingspatroon: Autosomaal recessief
- Prevalentie algemene populatie:
  - Heterozygote *MUTYH*-mutatiedragers: 2%
  - Bi-allelische mutatiedragers: ~1:10.000
- Kliniek:
  - Adenomateuze poliepen ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 48 jaar (spreiding 21-70 jaar).
  - Risico colorectaal carcinoom 60-70%, gemiddelde leeftijd 50 jaar.
  - Verschijnselen buiten het colon: duodenumadenomen (17%).
  - en carcinoom (4%); licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en talgklieradenomen.
- Genetische basis: Mutatie in beide allelen van het *MUTYH*-gen (voorheen *MYH*, op chromosoom 1)
- DNA-diagnostiek: Detectie van bi-allelische mutaties:
  - bij 15-50% van de index-patiënten met 10-100 adenomen zonder *APC*-mutatie
  - bij 7-30% van de index-patiënten met >100 adenomateuze poliepen zonder *APC*-mutatie
  - Bij 0,5% van CRC patiënten (population-based CRC-series)

NB: 1/3 van deze CRC-patiënten met bi-allelische mutaties heeft (nog) geen poliepen

Beleid: DNA-diagnostiek:

- Nieuwe patiënten en families indien zij voldoen aan één van de volgende richtlijnen:
  - een (familie)anamnese van FAP zonder aangetoonde *APC*mutatie,
  - ≥10 adenomen, met of zonder colorectaal carcinoom,
  - ≥3 adenomen op jonge leeftijd (<30 jaar).

- Bij familieleden van index-patiënt:
  - broers en zussen: 25% kans op bi-allelische mutatie.
  - partner: onderzoek naar dragerschap overwegen i.v.m. kans op bi-allelische mutatie voor de kinderen.

Periodiek onderzoek:

- Bij personen met bi-allelische mutatie;
- Colonoscopie 1x/2 jaar vanaf 18-20 jaar (hetzelfde als AFAPadvies);
- Gastroduodenoscopie: 1x/5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen;
- Heterozygote mutatiedragers hebben een 1 à 2x verhoogd risico op CRC; onvoldoende indicatie voor periodiek onderzoek.