

Lynch syndroom

Aanbevelingen:

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

In geval van onvolledige coloscopie moet de coloscopie herhaald worden of op een andere manier het colon worden afgebeeld (bijvoorbeeld door middel van CT-cografie).

Literatuurbespreking:

Start en interval coloscopische surveillance

Inleiding

Individen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom hebben een sterk verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC); het lifetime risico op CRC ligt tussen de 25 en 70% (zie hoofdstuk incidentie en risico's). De gemiddelde leeftijd waarop bij Lynch syndroom CRC optreedt, is beduidend lager dan de leeftijd waarop sporadisch CRC optreedt. De ontwikkelingstijd van CRC in geval van erfelijke aanleg voor Lynch syndroom is korter dan voor het sporadische CRC.

Literatuurbespreking

Inclusie van families

In een aantal van de hieronder aangehaalde studies zijn niet alleen families met een aangetoonde MMR-gen-mutatie geïnccludeerd, maar ook zijn families alleen op grond van de Amsterdam criteria onderzocht. Inmiddels is duidelijk dat in een substantieel deel van de Amsterdam criteria-positieve families er geen sprake is van een kiembaan- MMR-gen mutatie. Het kankerrisico in dergelijke families lijkt kleiner te zijn dan in families met een mutatie en de ontwikkeling van tumoren bij leden uit dergelijke families lijkt trager te verlopen dan bij individuen met een MMR-gen mutatie. Verschillen tussen groepen met en zonder een MMR-gen mutatie zullen daarom eerder groter dan kleiner zijn dan de hieronder te bespreken studies aangeven.

Nut van coloscopie

Het nut van coloscopische surveillance werd nagegaan in een aantal retrospectieve studies [Jablonska 1995¹⁶⁰, Vasen 1995³²⁵, J rvinen 2000¹⁶⁴, Johns 2001¹⁶⁶, Arrigoni 2005¹⁰]. In vijf studies werden een groep personen, die regelmatig coloscopisch onderzoek onderging en een groep die niet werd onderzocht met elkaar vergeleken. In twee van deze studies kon een uitspraak worden gedaan over de incidentie van CRC in de niet onderzochte groep [J rvinen 2000¹⁶⁴, Arrigoni 2005¹⁰], in twee andere kon alleen een uitspraak worden gedaan over het tumorstadium en de mortaliteit [Jablonska 1995¹⁶⁰, Vasen 1995³²⁵] terwijl in de vijfde alleen de mortaliteit is onderzocht [De Jong 2006]. Slechts in één studie kon over meerdere items worden geoordeeld [Johns 2001¹⁶⁶].

Uit deze studies kan worden geconcludeerd dat regelmatig coloscopie de incidentie van CRC reduceert en dat tijdens surveillance geïdentificeerde carcinomen een lager stadium hebben dan symptomatische

tumoren. De mortaliteit door CRC en de overall mortaliteit kunnen dan ook door regelmatige surveillance coloscopieën worden gereduceerd.

Interval tussen de coloscopieën

In een aantal studies is het aantal en het stadium van carcinomen in relatie tot het interval tussen de coloscopieën onderzocht. Bij een interval van twee jaar of minder bleken de carcinomen die werden gevonden zelden gemetastaseerd zijn, bij langere intervallen waren de carcinomen vaker al gemetastaseerd [Lanspa 1994¹⁹⁵; De Vos tot Nederveen Capelle 2002³³⁴].

Adenomateuze poliepen

CRC kan bij Lynch syndroom reeds op jonge leeftijd optreden. Hetzelfde geldt voor adenomen. Ook komen adenomen vaker voor bij Lynch syndroom dan bij een controlegroep: vanaf de leeftijd van 30 jaar was er een toenemend verschil in de prevalentie van adenomen [De Jong 2004¹⁶⁷]. Verder zijn er aanwijzingen dat bij Lynch syndroom adenomen in het proximale colon in een vroeger stadium zijn wat betreft afmeting en mate van dysplasie dan adenomen in het distale colon [Rijcken 2002]. Beide genoemde studies toonden een preferentieel voorkomen van adenomen bij Lynch syndroom in het proximale colon ten opzichte van als sporadisch te duiden adenomen. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat hyperplastische poliepen in geval van Lynch syndroom premaligne zijn [Rijcken 2003²⁸⁰].

Conclusies:

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

Niveau 2: B Järvinen 2000 ¹⁶⁴; Arrigona 2005 ¹⁰

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

Niveau 2: B Jablonska 1995 ¹⁶⁰; Vasen 1995 ³²⁵; Järvinen 2000 ¹⁶⁴

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

Niveau 2: B Jablonska 1995 ¹⁶⁰; Vasen 1995 ³²⁵; Jarvinen 2000 ¹⁶⁴; De Jong 2006 ¹⁶⁸

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

Niveau 3: B Järvinen 2000 ¹⁶⁴

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 ¹⁶⁷; Rijcken 2002 ²⁷⁹

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 ²⁷⁹

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

Niveau 3: B De Vos tot Nederveen Cappel 2002 ³³⁴; C Lanspa 1994 ¹⁹⁵

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

Niveau 3: B De Jong 2004 ¹⁶⁷

Overwegingen:

Vermoedelijk Lynch syndroom

Voor families waarin op grond van resultaten uit tumoronderzoek en familiegegevens sterke aanwijzingen bestaan voor Lynch syndroom, maar bij DNA onderzoek bij aangedane familieleden geen mutatie in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* is aangetoond, bestaan nog geen goede risicogetallen. Twee recente studies hebben aangetoond dat in ongeveer de helft van deze groep patiënten een somatische mutatie als verklaring voor de MMR deficiënte tumor gevonden kan worden [Mensenkamp 2014⁴⁴⁶, Geurts-Giele

2014⁴⁴⁷]. De resterende groep families hebben vermoedelijk Lynch syndroom. In de praktijk moet men voor deze families voorlopig rekening houden met de kansen op tumoren zoals die voor Lynch syndroom gelden. Ook bij vermoedelijk Lynch syndroom wordt aanbevolen vanaf de leeftijd van 25 jaar 1 keer per 2 jaar coloscopie te verrichten.

Er zijn aanwijzingen dat sessiel serrated poliepen/adenomen en traditioneel serrated adenomen voorlopers van kanker zijn. In de huidige Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance wordt dit type poliepen meegenomen in het surveillance advies [[Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)]. Serrated poliepen komen ook voor bij patiënten met Lynch syndroom [Rondagh 2013⁵⁰⁰].

Frequentie van coloscopieën

De optimale frequentie van de surveillance coloscopieën bij Lynch syndroom is moeilijk aan te geven. Algemeen wordt twee jaar als het maximale interval aangegeven en geaccepteerd. Het is zeer de vraag of het nuttig is voor iedere persoon de frequentie hoger te maken, zoals sommigen adviseren, maar er zijn situaties dat frequentere controles, bijvoorbeeld 1 keer per jaar, te rechtvaardigen zijn, bijvoorbeeld in geval van multipele adenomen, in het bijzonder indien zij 'advanced' zijn, een eerder coloncarcinoom en in families met een hoge penetrantie voor tumoren.

Startleeftijd van coloscopieën

Colorectale carcinomen komen bij Lynch syndroom zelden voor het dertigste levensjaar voor en de endoscopieën voor die leeftijd leveren ook over het geheel genomen weinig op. De dramatische consequenties van een maligniteit voor de leeftijd van 30 jaar en de algemeen goede acceptatie van coloscopieën rechtvaardigen echter een start van coloscopieën vóór deze leeftijd, bijvoorbeeld op 25 jaar. De leeftijd van 25 jaar wordt ook internationaal aangegeven als de (uiterste) beginleeftijd voor coloscopische surveillance. In uitzonderlijke situaties kan zelfs nog eerder worden gestart, bijvoorbeeld als er bij meerdere personen in de familie voor het 25^{ste} jaar een colorectaal carcinoom is vastgesteld.

Aanvullend onderzoek

Bij onvolledige coloscopieën moet de coloscopie herhaald worden (met bijvoorbeeld aanpassing van het materiaal (kindercoloscoop) of aanpassing van de sedatie (propofol sedatie)) of is aanvullend onderzoek zoals CT-colografie te overwegen.