**Aanpassing van de adviezen voor controle bij PMS2 pathogene variant**

30 november 2022

Vanwege het lage risico op colorectaal carcinoom (CRC) en de latere leeftijd waarop CRC ontstaat bij mensen met een kiembaan (erfelijke) PMS2 pathogene variant (PV= ziekte veroorzakende verandering of mutatie) wordt de startleeftijd voor surveillance coloscopieën verhoogd van 25 jaar naar 35 jaar. Dit advies loopt vooruit op de herziening van de huidige Nederlandse richtlijn Erfelijk Darmkanker welke in 2024 wordt verwacht.

**Achtergrond informatie**

Lynch syndroom wordt veroorzaakt door kiembaan pathogene variant (PV) in één van de mismatch repair (MMR)genen, *MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6* of *PMS2*. Het geschat dragerschap in de bevolking voor *MSH6* en *PMS2* PV is bijna vier keer hoger dan voor *MLH1*en *MSH2* (MLH1 = 1 in 1,946, MSH2 = 1 in 2,841, MSH6 = 1 in 758, PMS2 = 1 in 714) (Win et al., 2017). De risico’s op kankerontwikkeling liggen echter voor *MLH1* en *MSH2* PV duidelijk hoger dan voor *MSH6* en *PMS2 PV*, waardoor deze families tot nu toe veel vaker werden ontdekt en meegenomen in studies over Lynch syndroom.

Sinds 2015 is het standaard beleid om in elk endometriumcarcinoom (EC) en in colorectaal carcinoom (CRC) bij patiënten onder de 70 jaar na te gaan of er sprake is van mismatch repair deficiëntie (MMRd).  Indien er sprake is van afwezigheid van aankleuring van 1 of 2 van de MMR eiwitten is er indicatie om na te gaan of er sprake is van een kiembaan pathogene variant in een van de MMR genen via de klinisch geneticus. Door dit beleid is het aantal bekende *MSH6* en *PMS2* Lynch syndroom families groeiende, die dus over het algemeen een minder belaste familieanamnese hebben voor kanker.

Een recente prospectieve studie laat zien dat het cumulatieve risico op leeftijd  van 70 jaar om CRC te krijgen rond de 50-60% ligt voor *MLH1* en*MSH2* PV (Dominguez-Valentin et al 2019). Voor *MSH6 ligt* dit risico rond de 20%. Het aantal patiënten en de follow up duur in deze studie was te laag om een betrouwbare risicoberekening voor *PMS2* PV mutatiedragers te geven.

In 2018 verscheen een relatief grote Nederlandse retrospectieve studie naar *PMS2*. Hieruit bleek dat het cumulatieve risico op CRC voor het 80ste jaar voor mensen met een *PMS2* PV veel lager ligt dan voor *MLH1* en *MSH2*, namelijk rond de 12% (ten Broeke 2018). Een andere studie vond een cumulatief CRC risico van 9% voor het 70ste jaar (Suerink et al 2019)

De kans op EC is voor *PMS2* ook ongeveer 12%. Dit is aanzienlijk lager dan voor vrouwen met een *MLH1*en *MSH2*mutatie waarbij het risico rond de 40-50% ligt (Dominguez-Valentin et al., 2019, ten Broeke et al.,2018). Zie ook de website van de Prospective Lynch Syndrome Database website (www.PLSD.eu) voor de laatste cijfers in een prospectief gevolgd cohort van mensen met het Lynch syndroom uit verschillende landen. Het risico op andere kankers, zoals dat op ovariumcarcinoom, is niet bewezen hoger bij *PMS2* PV dan het risico voor de algemene Nederlandse populatie (ten Broeke 2018).

Tenslotte begint de kans om CRC te krijgen bij *PMS2*PV dragerspas op oudere leeftijd, in vergelijking met *MLH1* en *MSH2*PV dragers. Onder de 40 jaar komt CRC bij familieleden met een *PMS2*PV zeer weinig tot niet voor in verschillende studies (Dominguez-Valentin et al 2019, ten Broeke 2018).

In inmiddels drie Europese/ Britse richtlijnen (van Leerdam et al., 2019, Monahan et al, 2020 en Seppala et al., 2020) voor erfelijke darmkanker/Lynch syndroom is de geadviseerde start leeftijd voor individuen met Lynch syndroom veroorzaakt door een PV in *PMS2*met 10 jaar verhoogd van 25 naar 35 jaar.

Voor nu is in overleg met de beroepsvereniging van de Klinische Genetica (VKGN) en MDL (NVMDL) besloten de startleeftijd voor *PMS2* PV dragers te verhogen naar 35 jaar. Dit advies loopt vooruit op de herziening van de Nederlandse richtlijn voor Erfelijke Darmkanker, maar het werd als onwenselijk gezien dit nog langer uit te stellen gezien de extra belasting die de controles op jonge leeftijd met zich meebrengt.

Het advies is verder om terughoudend te zijn met een preventieve operatie van de baarmoeder bij *PMS2* en is er geen draagvlak meer voor preventieve operatie van de eierstokken.

De komende maanden zal nog verder worden gekeken naar mogelijkheden om PMS2 PV mutatie dragers te informeren. Er zal hierover worden bericht in het blad van de Lynch-polyposis patiënten vereniging. Op de VKGN website is inmiddels een aangepaste brief voor mensen met een *PMS2 PV*te vinden.

Bij vragen kunnen mensen met Lynch syndroom contact opnemen met hun eigen MDL-arts, klinisch geneticus, de stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) of met de patiënten vereniging. Uiteraard kunt u ook contact opnemen met een van ondergetekende, die allen afkomstig zijn uit de commissie voor herziening van de richtlijn erfelijke darmkanker, als u verder vragen of opmerkingen hebt.

Maartje Nielsen1, Monique van Leerdam2, Sanne ten Broeke3, Evelien Dekker4, Manon Spaanders5 en Anja Wagner6

Affiliaties

1 Klinisch geneticus, LUMC; 2 MDL-arts, LUMC en AvL3 arts in opleiding tot klinisch geneticus4 MDL-arts ; 5 MDL-arts, AmsterdamUMC; 6 Klinisch geneticus

**Referenties**

* Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al.. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(3):404-412.
* Dominguez-Valentin M, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med. 2020 Jan;22(1):15-25.
* Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. J Clin Oncol 2018;36:2961–8.
* Leerdam et al, Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2019; 51: 1082–1093, <https://doi.org/10.1055/a-1016-4977>
* Monahan KJ, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut 2020;69:411–444. doi:10.1136/gutjnl-2019-319915
* T. T. Seppälä et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg; 2021 May 27;108(5):484-498.