

Nederlandse Richtlijn

Coloscopie Surveillance

Door de Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen
in samenwerking met Nederlandse Vereniging van Pathologie.

Gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon: NVMDL, 2013

Regio: Landelijk

Datum goedkeuring: 28 mei 2013

Verantwoording: NVMDL

Ter kennisgeving gezien door: Nederlandse Vereniging Voor Heelkunde, Nederlandse Internisten
Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Vereniging Klinische Genetica Nederland

Samenstelling werkgroep

Dr. E. Dekker, MDL-arts AMC, voorzitter

Dr. M. E. van Leerdam, MDL-arts NKI/AvL, vice-voorzitter

Drs. Y. Hazewinkel, arts-onderzoeker MDL AMC

Dr. S. Sanduleanu, MDL-arts, Maastricht UMC

Prof. Dr. H.F. Vasen, internist LUMC/STOET

Dr. I. Lansdorp-Vogelaar, epidemioloog, afd Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus MC

Dr. A.M. Van Berkel, MDL-arts MC Alkmaar

Prof. Dr. I.D. Nagtegaal, Patholoog UMCN St Radboud

Adviseur:

Drs. S.A.P. Simons, CMC, SACHA - advies in organisatie

Inhoudsopgave

Blz.

1. Algemene inleiding	5
1.1. Aanleiding voor het maken van de richtlijn	5
1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn	5
1.3. Probleemomschrijving en afbakening	5
1.4. Methode richtlijnontwikkeling	6
1.5. Knelpuntenanalyse	6
1.6. Proces van samenstelling van de werkgroep en belangen	6
1.7. Werkwijze van de werkgroep	7
1.8. Patiëntenparticipatie	7
1.9. Implementatie en indicatorontwikkeling	7
1.10. Juridische betekenis van richtlijnen	7
1.11. Herziening	8
2. Kwaliteit van coloscopie: algemene aspecten	9
2.1. Inleiding	9
2.2. Samenvatting van de literatuur	9
2.3. Coecumintubatie	10
2.4. Darmvoorbereiding	11
2.5. Inspectietijd	12
2.6. Adenoom detectie rate	12
2.7. Poliepectomie	12
2.8. Tatoeage	13
2.9. Alternatieven voor coloscopie	13
2.10. Conclusies	13
2.11. Overwegingen	14
2.12. Aanbevelingen	14
2.13. Indicatoren	14
2.14. Referenties	15
2.15. Gebruikte literatuur	16
2.16. Evidence tabel	16
3. Coloscopie surveillance na adenomen	17
3.1. Inleiding	17
3.2. Samenvatting van de literatuur	17
3.3. Risicofactoren	18
3.4. Samengestelde score voor adenoompatiënten	21
3.5. Kosteneffectieve surveillance-intervallen naar adenoomscore	22

3.6. Conclusies	24
3.7. Overwegingen	24
3.8. De maligne poliep	27
3.9. Implementatie	27
3.10. Aanbevelingen	28
3.11. Indicatoren	28
3.12. Gebruikte literatuur	28
3.13. Evidence tabel	29
3.14. Referenties	30
4. Coloscopie surveillance na verwijdering van serrated poliepen	32
4.1. Inleiding	32
4.2. Samenvatting van de literatuur	33
4.3. Overwegingen	34
4.4. Aanbevelingen	36
4.5. Indicatoren	36
4.6. Referenties	37
4.7. Gebruikte literatuur	39
4.8. Samenvatting van de literatuur	40
5. Beëindiging van coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen	43
5.1. Inleiding	43
5.2. Samenvatting van de literatuur	44
5.3. Conclusies	46
5.4. Overwegingen	46
5.5. Aanbevelingen	47
5.6. Indicatoren	47
5.7. Gebruikte literatuur	47
5.8. Evidence tabel	48
5.9. Referenties	49
6. Coloscopie surveillance na colorectaal carcinoom	51
6.1. Inleiding	51
6.2. Update van de literatuur	51
6.3. Conclusies	53
6.4. Overwegingen	53
6.5. Aanbevelingen	54
6.6. Indicatoren	54
6.7. Referenties	55
6.8. Gebruikte literatuur	57

6.9. Evidence tabel	57
---------------------	----

7. Coloscopie surveillance bij patiënten met familiair risico op colorectaal carcinoom

58

7.1. Inleiding	58
7.2. Samenvatting van de literatuur	62
7.2.1. Familiair CRC	62
7.2.2. Lynch syndroom	65
7.2.3. Polyposis syndromen	65
7.3. Conclusies	66
7.4. Overwegingen	66
7.4.1. Opsoring van families met Lynch syndroom en polyposis syndromen	66
7.4.2. Familiair CRC	68
7.5. Aanbevelingen	69
7.6. Zoekverantwoording	69
7.7. Referenties	70

8. Implementatiehoofdstuk

73

8.1. Inleiding	73
8.2. Doelstellingen project	73
8.3. Betrekken van de doelgroep in formuleren van te bereiken veranderingen	75
8.4. Analyse van bevorderende en belemmerende factoren	75
8.5. Analyse doelgroep/setting	76
8.6. Indicatoren	77
8.7. Toekomstig onderzoek	78
8.8. Onderhoud van deze richtlijn	78
8.9. Referenties	79

Bijlagen

1. Afkortingenlijst	81
---------------------	----

HOOFDSTUK 1 - ALGEMENE INLEIDING

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Dit document is een update van de CBO-richtlijn 'Follow up na poliepectomie' van 2002 en de samenvatting in 2008. De twee belangrijkste redenen voor een herziening van deze richtlijn zijn 1) de nieuwe gegevens die over dit onderwerp gepubliceerd zijn in de afgelopen 10 jaar die een update noodzakelijk maken en 2) de start van een landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker in Nederland in 2013, waarvoor extra coloscopie capaciteit noodzakelijk is. Daarnaast is de verwachting dat het bevolkingsonderzoek meer diagnoses met colonpoliepen en coloncanceren zal gaan opleveren. Afhankelijk van de bevindingen bij coloscopie hebben patiënten vervolgens een indicatie voor surveillance. Dit benadrukt het belang dat de coloscopie capaciteit die beschikbaar is, gebruikt wordt voor de patiënten die daar de meeste baat bij hebben.

1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

Het betreft een actualisatie van de MDL-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie' en de onderdelen van de richtlijnen 'Erfelijke darmkanker' en 'Coloncancer' die coloscopie surveillance betreffen. Hierbij is rekening gehouden met de invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker in september 2013.

Idealiter zou het surveillancebeleid op basis van de huidige kennis over risicoprofilering worden aangepast, resulterend in een kleiner aantal surveillancecoloscopieën en het vaker terugkeren van patiënten naar het landelijk bevolkingsonderzoek. Naast een reductie in het aantal coloscopieën en hiermee het vrijmaken van coloscopie capaciteit voor het bevolkingsonderzoek, zal dit ook resulteren in een kostenreductie en een lagere belasting voor de laag-risico patiënt.

1.3 Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie in Nederland en relevante uitkomstmaten

Darmkanker is een veel voorkomende ziekte in Nederland. Jaarlijks komen er meer dan 13.250 nieuwe gevallen bij en overlijden ruim 5.000 mensen aan deze ziekte. Hoe eerder darmkanker wordt opgespoord, hoe beter de prognose is. De poliep is een symptoomloos voorloperstadium van darmkanker. Regelmatige surveillance en tijdige verwijdering van poliepen resulteert in een verlaagde incidentie en mortaliteit van darmkanker.

De huidige richtlijn betreft alle patiënten die wegens een verhoogd risico op poliepen en darmkanker een indicatie voor coloscopie surveillance hebben. Het doel van de coloscopie is het tijdig opsporen en verwijderen van metachrone poliepen of carcinomen. Hierbij wordt uitgegaan van een hoge kwaliteit coloscopie met radicale poliepectomieën.

Deze richtlijn betreft de volgende patiëntengroepen:

- 1) patiënten die een coloscopie met poliepectomie hebben ondergaan
- 2) patiënten met status na colorectaal carcinoom (CRC)
- 3) patiënten die een familiale belasting voor CRC hebben

1.4 Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn gaat uit van de Nederlandse richtlijnen 'Follow up na poliepectomie' (CBO 2002), 'Erfelijke Darmkanker' (CBO 2008) en 'Coloncarcinoom' (CBO 2008). Tevens werden recente richtlijnen uit Engeland, Australië en de Verenigde Staten geraadpleegd.

Hiernaast is er gebruik gemaakt van Nederlandse data over surveillance coloscopieën (de SAP data). Er is tevens per onderwerp naar nieuwe literatuur gezocht. Het hoofdstuk over serrated poliepen is een nieuwe onderdeel in de richtlijn en voor dit hoofdstuk is de PICO-methode gebruikt.

Voor de richtlijn is gebruik gemaakt van het GRADE-systeem (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) voor het beoordelen en de gradatie van bewijs en aanbevelingen. Dit is conform het huidige advies van het CBO.

1.5 Knelpuntenanalyse

Er is geen methodische knelpuntenanalyse uitgevoerd. De urgentie van deze richtlijn was voor de NVMDL echter zeer hoog, vanwege onderstaande redenen.

- 1) Het aankomende bevolkingsonderzoek darmkanker in september 2013 zal leiden tot een extra instroom van patiënten die naar aanleiding van een positieve immunochemische feces occult bloed test (iFOBT) test een coloscopie zullen ondergaan.
- 2) De laatste richtlijn dateert van 2002 en sindsdien is veel nieuwe literatuur verschenen.
- 3) Er is behoefte aan integratie van deze richtlijn, met delen van de richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' en de richtlijn 'Coloncarcinoom' om zo een handzaam document voor alle indicaties voor coloscopie surveillance te maken.

1.6 Proces van samenstelling van de werkgroep en belangen

Deze richtlijn is op verzoek van en onder verantwoordelijkheid van de Nederlandse Vereniging van MDL-artsen uitgevoerd. De meeste werkgroepleden zijn MDL-artsen en afgevaardigd door de vereniging. Daarnaast werden een epidemioloog, een internist, een patholoog (namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie) en een arts-onderzoeker maag-darm-leverziekten uitgenodigd deel te nemen aan de werkgroep, allen wegens hun specifieke kennis over het onderwerp van deze richtlijn.

De richtlijn is uiteindelijk van groot belang voor MDL-artsen en voor aanpalende beroepsgroepen zoals chirurgen, internisten, oncologen, klinisch genetici, pathologen en huisartsen.

1.7 Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep is in een periode van acht maanden vijf keer bij elkaar geweest. Ieder werkgroep lid is verantwoordelijk gemaakt voor een hoofdstuk op basis van zijn of haar expertise. Er is samengewerkt tussen werkgroep leden, indien dit van toegevoegde waarde werd geacht. Vanaf het begin is het format 'Richtlijn voor Richtlijnen 2.0' de basis geweest voor de opbouw van elk hoofdstuk.

Voor hoofdstuk 6 heeft er afstemming plaatsgevonden met de makers van de richtlijn 'Coloncarcinoom' en voor hoofdstuk 7 met de vice-voorzitter van de richtlijn 'Erfelijke Darmtumoren'. Na de vierde bijeenkomst in februari is een eerste concept ter becommentariëring opgestuurd naar de NVMDL op maandag 18 maart 2013. Ook de NVVH, NIV en NVvP kregen de richtlijn ter becommentariëring toegezonden. Daarnaast werd de richtlijn in een speciaal symposium gepresenteerd op de voorjaarsvergadering van de NVGE op 22 maart 2013.

Al het commentaar dat binnen 6 weken na verzenden binnen is gekomen, werd verwerkt door de eigenaren van de hoofdstukken en daarna werd een definitief document opgesteld.

Uiteindelijk werd de richtlijn goedgekeurd en zal worden opgenomen op de website van de NVMDL. Tevens werd de richtlijn ter kennisgeving aan de NVVH, NIV, VKGN, NVvP en NHG toegezonden.

1.8 Patiëntenparticipatie: beschrijving methode

Er is geen sprake geweest van patiëntenparticipatie bij het maken van deze herziene richtlijn. Het betreft een richtlijn waarbij het gaat om de intervallen waarmee surveillance coloscopieën plaatsvinden. De belangen zijn helder, namelijk de optimalisatie van surveillance-interval, dat niet te kort (belastend en niet kosteneffectief) en niet te lang (risico op intervalcarcinoom) moet zijn. Deze richtlijn gaat niet over de uitvoering of de belasting van de coloscopie, zoals het type voorbereiding.

1.9 Implementatie en indicatorontwikkeling

Implementatie van deze richtlijn is zeer belangrijk en wordt beschreven in hoofdstuk 8. De intentie is er om een zakkaartje en een App te maken als hulpmiddel bij het gebruik van deze richtlijn.

Daarnaast zijn er per hoofdstuk indicatoren ontwikkeld die in hoofdstuk 8 beschreven zijn.

1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit

– indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.11 Herziening: Afspraken benoemen over herziening.

De werkgroep 'Richtlijn Coloscopie Surveillance' wordt in zijn huidige vorm gehandhaafd en zal bij wegvallen van een van de werkgroepleden aangevuld worden met een lid met vergelijkbare achtergrond. Om de actualiteit van deze richtlijn te waarborgen, zal de werkgroep iedere twee jaar evalueren of er belangrijke nieuwe informatie met betrekking tot coloscopie surveillance gepubliceerd is. De richtlijn wordt in ieder geval eens per vijf jaar geactualiseerd.

HOOFDSTUK 2 - Kwaliteit van coloscopie: algemene aspecten

Uitgangsvraag:

Wat zijn de verwachtingen t.a.v. kwaliteit van een coloscopie?

2.1 Inleiding

Coloscopie met poliepectomie is de standaard methode voor de detectie en behandeling van voorstadia van darmkanker. De effectiviteit van coloscopie voor de preventie van darmkanker hangt af van de kwaliteit van de uitvoering.

Dit is de reden dat bij de implementatie van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker de voorwaarde is gesteld dat de coloscopieën die volgen na een positieve iFOBT uniform worden uitgevoerd en aan hoge kwaliteitseisen voldoen.(1) Om dit doel te verwezenlijken is volledige registratie en periodieke evaluatie van kwaliteitsindicatoren noodzakelijk, om deze te optimaliseren en af te stemmen met internationale normen. Het is de verwachting dat er in Nederland op termijn ook een kwaliteitsprogramma voor alle andere coloscopieën ingevoerd zal worden.

In dit hoofdstuk worden algemene aspecten samengevat betreffende de kwaliteit van een coloscopie. Deze zijn gebaseerd op landelijke (1) en internationale rapporten zoals de Engelse, de Amerikaanse en Canadese richtlijn (2-4).

2.2 Samenvatting van de literatuur

De National Polyp Study (NPS) (5) heeft aangetoond dat surveillance coloscopie met poliepectomie de mortaliteit ten gevolge van darmkanker verlaagt met 53%. Echter hebben een aantal recente studies een beperkt effect gevonden van coloscopie op de incidentie en mortaliteit ten gevolge van darmkanker in het proximale colon (6-7). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn endoscopist afhankelijke factoren welke gecorrigeerd kunnen worden door middel van training (8). Verschillende studies hebben aangetoond dat een incomplete coloscopie (6), een lage adenoom detectie rate van de scopist (9) en het verrichten van een incomplete poliepectomie (10) geassocieerd zijn met het ontstaan van darmkanker na een eerdere coloscopie, ook wel intervalcarcinomen genoemd. Deze data benadrukken dat de kwaliteit van de coloscopie belangrijk is voor een optimale bescherming tegen darmkanker. Dit overzicht is gebaseerd op een selectie van 24 artikelen van de meest relevante studies met een hoge kwaliteit. In tabel 2.1 worden internationale normen samengevat betreffende de kwaliteit van coloscopie.

Tabel 2.1: Minimum set van kwaliteitsindicatoren, uitkomsten voor auditing en internationale normen betreffende de kwaliteit van coloscopie. (11)

Kwaliteitsindicator	Uitkomstmaat	Norm
Coecumintubatie	Coecumintubatie met fotodocumentatie van de herkenningspunten van het coecum	≥90% ongecorrigeerd (12) ≥90% gecorrigeerd, alle coloscopieën (13) ≥95% gecorrigeerd, screening coloscopieën (13)
Darmvoorbereiding	Darmvoorbereiding	≥90% 'excellente' of 'adequate' voorbereiding volgens een gevalideerde schaal (11-12)
Adenoom detectie rate	Aantal patiënten met ≥1 adenoom / het totale aantal patiënten	≥25% mannen/≥15% vrouwen (13) ≥20% screening coloscopieën (9)
Terugtrektijd	Tijd van coecum tot anus in minuten	≥6 min. bij intact colon (12-13)
Poliepverkrijging	Aantal poliepen verkregen voor pathologie	≥90% van alle poliepectomieën (12-13)
Complicaties	Incidentie perforatie Incidentie post-poliepectomie bloeding	≤1:1000 coloscopieën (12) ≤1:500 coloscopieën met poliepectomie (12) ≤1:100 coloscopieën met poliepectomie (12)

2.3 Coecumintubatie

Een volledige inspectie van het colonslijmvlies (coecumintubatie) met fotodocumentatie van minimaal 2 van de 3 landmarks (appendix-opening, klep van Bauhin en terminale ileum) is een belangrijke indicator voor de kwaliteit van de coloscopie. Volledigheid van coloscopie is geassocieerd met ongeveer 30% minder sterfgevallen als gevolg van darmkanker.(6) In een cohortstudie van patiënten met een voorgaande incomplete coloscopie bleek tijdens de surveillance 4.3% een geavanceerd adenoom te hebben in het eerder niet geïnspecteerde colonsegment.(12) De eis voor coecumintubatie van minimaal 90% (ongecorrigeerd) en minimaal 95% (gecorrigeerd) zijn gebaseerd op standaarden die worden gebruikt in het kader van screeningsprogramma's in Groot-Brittannië, de Verenigde Staten en Canada.(2-4) De ongecorrigeerde coecumintubatie wordt berekend over alle coloscopieën waarbij de intentie was

het coecum te bereiken. De gecorrigeerde coecumintubatie coloscopieën worden coloscopieën met een slechte darmvoorbereiding, stenoserende tumoren of ernstige colitis niet meegenomen in de berekening.(13)

2.4 Darmvoorbereiding

Om het colonslijmvlies goed te kunnen inspecteren, is een goede darmvoorbereiding noodzakelijk. Suboptimale darmvoorbereiding maakt de detectie van poliepen lastig.(14) In de praktijk worden verschillende methodes gebruikt om de darm voor te bereiden door middel van darmspoeling, dieet en/of laxeermiddelen. Uit een recente meta-analyse, gebaseerd op 5 gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken, blijkt dat splitsing van de dosis darmspoeling over 2 dagen, met de helft van de totale hoeveelheid op de dag van het onderzoek, de effectiviteit van de darmvoorbereiding significant verbetert (OR, 95% CI: 3.7, 2.8-4.9).(15) De kwaliteit van de darmvoorbereiding dient standaard in het coloscopie rapport vastgelegd te worden met een gevalideerde schaal. De Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) is een goed gevalideerde schaal die goed in de klinische praktijk kan worden gehanteerd (tabel 2.2).(16) De BBPS is voldoende reproduceerbaar in de praktijk (interobserver variatie, K=0.74).(16) Een voldoende schoon colon (BBPS >6), na maximaal schoonspoelen door de endoscopist, is geassocieerd met een hogere poliepdetectie (40% bij een BBPS >6 versus 24% bij een BBPS ≤5).(16)

Tabel 2.2: Boston Bowel Preparation Scale (BBPS)

De Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) is een vierpuntsschaal die wordt gebruikt voor de drie grote delen van het colon; rechter colon, transversum en linker colon en na maximaal schoonspoelen. Aan elk van de drie delen wordt één van de onderstaande scores toegekend. Vervolgens worden de drie scores bij elkaar opgesteld. Een voldoende schoon colon heeft een BBPS van 6 of meer.

Boston Bowel Preparation Scale (BBPS)	
0	Niet voorbereid segment van het colon; het slijmvlies kan niet worden beoordeeld vanwege vaste ontlasting die niet kan worden verwijderd.
1	Een gedeelte van het slijmvlies van het segment wordt gezien, maar andere delen niet als gevolg van residuele ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof.
2	Kleine hoeveelheid residuele ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof, maar het overige slijmvlies is goed te beoordelen.
3	Volledige slijmvlies van het segment is goed te zien, zonder residuele ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof.

2.5 Inspectietijd

De inspectietijd is positief gecorreleerd met de detectie van adenomen en dient bij een negatieve coloscopie, d.w.z. een coloscopie zonder afwijkingen, minimaal 6 minuten te zijn. In een onderzoek van Barclay et al hadden endoscopisten met een inspectietijd van meer dan 6 minuten een significant hogere detectie van adenomen (28.3% versus 11.8%) en geavanceerde adenomen (6.4% versus 2.6%) t.o.v. endoscopisten met een inspectietijd die korter was dan 6 minuten.(17) De veronderstelling hierbij is dat een langere inspectietijd in combinatie met de andere kwaliteitsindicatoren (o.a. adequate darmvoorbereiding en training van de endoscopist) de detectie van adenomen kan optimaliseren.

2.6 Adenoom detectie rate

Het detectiecijfer voor adenomen is binnen de huidige screeningsprogramma's naar darmkanker een van de best geaccepteerde kwaliteitsindicatoren.(18) Het is een voorspeller van het risico op een intervalcarcinoom, d.w.z. een coloncarcinoom dat is ontstaan in de periode na een coloscopie en binnen het geadviseerde surveillance-interval. Uit de studie van Kaminski et al.. bleek dat het risico op een intervalcarcinoom significant hoger was bij deelnemers die een coloscopie ondergingen, uitgevoerd door endoscopisten met een detectiecijfer van minder dan 20% ten opzichte van diegenen met een detectiecijfer van 20% of meer.(9) In het kader van het landelijke screeningsprogramma van gezonde deelnemers in de leeftijdscategorie tussen de 55 en 75 jaar wordt bij de uitgangscoloscopie een adenoomdetectie verwacht van minimaal 20%.

2.7 Poliepectomie

Veiligheid en volledigheid van de uitgevoerde poliepectomieën zijn essentiële voorwaarden van een kwaliteitscoloscopie. Een tweetal studies hebben aangetoond dat ongeveer een kwart van alle intervalcarcinomen na coloscopie mogelijk het gevolg zijn van onvolledige poliepectomieën. (10,19) Grote poliepen worden soms in delen (piecemeal) verwijderd, waardoor de radicaliteit van de resectie moeilijk vast te stellen is. In een prospectieve follow-up studie hadden 13% van de patiënten die een piecemeal poliepectomie ondergingen, een restadenoom 3-6 maanden na de coloscopie (Tabel 2.3).(20) Daarnaast heeft de CARE-studie aangetoond dat ongeveer 10% van de sessiele poliepen met een grootte tussen 10 en 20 mm niet volledig verwijderd zijn, waarbij het met name gaat om de sessiele serrated poliepen (Tabel 2.3).(20) In het algemeen wordt geadviseerd om 4 maanden na piecemeal verwijdering van grote poliepen een surveillance endoscopie te verrichten. Dit is onafhankelijk van de histologie van de poliep.

Tabel 2.3: Prevalentie incomplete poliepectomieën in de routine praktijk

Design	Eindpunten	Resultaten
Retrospectief, follow-up na poliepectomie van 136 adenomen ≥ 2 cm (20)	Incomplete resectie na verwijdering adenomen	13% restadenoom 3-6 mnd
Prospectief, follow-up na poliepectomie van 346 sessiele poliepen 5-20 mm (21)	Incomplete resectie na verwijdering poliepen	10.1% incomplete resectie, met name poliepen >10 mm (RR: 2.1) en sessiele serrated poliepen (RR: 3.7)

2.8 Tatoeage

Het plaatsen van een endoscopische inktmarkering in het colon en rectum (m.a.w. tatoeage) wordt geadviseerd in een van de volgende situaties:

- 1) Na een poliepectomie die mogelijk onvolledig is, zoals na piecemeal resectie
- 2) Indien de poliep nog verwijderd moet worden en de locatie tijdens een volgende scopie mogelijk lastig terug te vinden is
- 3) Bij een indicatie voor chirurgische resectie i.v.m. colorectaalcarcinoom of een afwijking die endoscopisch verdacht is voor invasieve groei of irresectabel is.

Het advies is om alle gedetecteerde carcinomen te markeren.(22)

NB: Voor de uniformiteit wordt geadviseerd om de markering 2 cm distaal van de afwijking te plaatsen met een twee tot drietal markeringen (dus bijv. op 3, 6, en 9 uur). Alvorens de inkt submucosaal te injecteren, wordt geadviseerd eerst een depositie NaCl submucosaal te plaatsen, zodat er geen inkt direct peritoneaal terecht komt.

2.9 Alternatieven voor coloscopie

Voor surveillance bestaat er geen indicatie voor virtuele coloscopie zoals bijvoorbeeld CT-colonografie, m.n. wegens het relatief vaak voorkomen van vlakke poliepen waarvoor CT-colografie een lagere sensitiviteit heeft dan coloscopie. (25) Virtuele coloscopie is alleen een goed alternatief als coloscopie niet mogelijk is en de uitslag wel consequenties heeft. (26)

2.10 Conclusies

Moderate	Een coloscopie verlaagt de sterfte ten gevolge van darmkanker in het distale colon maar niet in het proximale colon. <i>Baxter et al. Ann Intern Med. 2009 (6)</i> <i>NHS BCSP Endosc Qual Assurance Group 2011 (12)</i>
Moderate	Adequate darmvoorbereiding verbetert de detectie van colorectale afwijkingen. <i>Harewood et al. Gastrointest Endosc. 2003 (14)</i> <i>Adler et al. Gut. 2013 (23)</i>

Moderate	Een inspectietijd ≥ 6 min is geassocieerd met een verbeterde detectie van colorectale laesies t.o.v. tijden korter dan 6 minuten. <i>Barclay et al. N Eng J Med. 2006 (17)</i>
Moderate	Patiënten die gescopieerd zijn door endoscopisten met een laag adenoom detectie rate hebben een verhoogd risico op het krijgen van een interval carcinoom. <i>Kaminski et al. N Eng J Med. 2010 (9)</i> <i>Williams et al. Gastrointest Endosc. 2011 (24)</i>

2.11 Overwegingen

Idealiter is het primaire doel van de coloscopie om het aantal sterfgevallen als gevolg van het colorectaal carcinoom te reduceren. Het detectiecijfer van het CRC is echter een minder nauwkeurige indicatie voor de kwaliteit van de coloscopie dan het detectiecijfer van adenomen. Ook kan het detectiecijfer voor het CRC sterk variëren tussen endoscopisten door het lage aantal coloncarcinomen in de algemene populatie.

Intervalcarcinomen zijn een belangrijke kwaliteitsindicator. Deze indicator vereist echter rapportage met een zeer lange follow-up in een daarvoor uitgerust registratiesysteem, met daarnaast koppeling met de landelijke kankerregistratie van het IKNL. Daarom is dit geen goed bruikbare kwaliteitsindicator voor de dagelijkse praktijk en wordt het adenoom detectie rate hiervoor het meest geschikt geacht.

2.12 Aanbevelingen

Een coloscopie dient aan bepaalde kwaliteitseisen te voldoen.

Aanbeveling	Minimum waarde	
Coecumintubatie	$\geq 90\%$ (ongecorrigeerd); $\geq 95\%$ (gecorrigeerd)	Sterk
Darmvoorbereiding	$\geq 90\%$ visualisatie van het colonslijmvlies	Sterk
Inspectietijd	≥ 6 minuten	Zwak
Adenoom detectie rate	$\geq 20\%$	Sterk
Radicaliteit van poliepectomie	$\geq 90\%$	Sterk

2.13 Indicatoren

n.v.t.

2.14 Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Protocol voor de toelating en auditing van coloscopiecentra en endoscopisten bevolkingsonderzoek darmkanker. 2012 Nov versie 2.0.
2. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666-89.
3. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57.
4. Cancer Care Ontario. ColonCancerCheck 2010 Program Report. Toronto, Canada, 2012.
5. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012 23;366(8):687-96.
6. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009 6;150(1):1-8.
7. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3761-7.
8. Sanduleanu S, Masclee AM, Meijer GA. Interval cancers after colonoscopy-insights and recommendations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):550-4.
9. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795-803.
10. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology*. 2005;129(1):34-41.
11. Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(10):554-64.
12. BCSP Quality Assurance Endoscopy Group. Quality Assurance Guidelines for Colonoscopy. NHS Cancer Screening Programmes 2011.
13. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4 Suppl):S16-28.
14. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):76-9.
15. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1240-5.
16. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620-5.

17. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2533-41.
18. Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, et al. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut.* 2012;61(7):1050-7.
19. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1259-64.
20. Khashab M, Eid E, Rusche M, Rex DK. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):344-9.
21. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy-Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. *Gastroenterology.* 2013;144(1):74-80.
22. Kethu SR, Banerjee S, Desilets D, Diehl DL, Farraye FA, Kaul V, et al. Endoscopic tattooing. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):681-5.
23. Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, Aminalari A, Aschenbeck J, Drossel R, et al. Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). *Gut.* 2013;62(2):236-41.
24. Williams JE, Le TD, Faigel DO. Polypectomy rate as a quality measure for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(3):498-506.
25. Jensch S, de Vries AH, Peringa J, Bipat S, Dekker E, Baak LC et al. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology.* 2008;247(1):122-32.
26. Pickhardt PJ, Wise SM, Kim DH. Positive predictive value for polyps detected at screening CT colonography. *Eur Radiol.* 2010; 20 (7):1651-6.

2.15 Gebruikte literatuur

Pubmed, Cochrane Library en Embase werden gebruikt voor een elektronische systematische zoekopdracht. Artikelen gepubliceerd in de Engelse taal na 2001 werden geanalyseerd. Er werd een selectie gemaakt van de meest relevante studies met een hoge kwaliteit. Een artikel werd als relevant beschouwd als deze informatie bevatte over landelijke of grote regionale screeningsprogramma's in Europa en Noord Amerika. De volgende woorden werden gebruikt voor de zoekopdracht: 'quality indicators' and 'colonoscopy' or 'cecal intubation' or 'bowel preparation' or 'inspection time' or 'adenoma detection'

2.16 Evidence tabel: zie tekst

HOOFDSTUK 3 – Coloscopie surveillance na adenomen

Uitgangsvraag: Wat is een optimaal surveillance-interval voor patiënten met adenomen, rekening houdend met risicofactoren voor metachrone adenomen en tevens de kosteneffectiviteit?

3.1 Inleiding

Dit document is een update van de CBO richtlijn 'Follow up na poliepectomie' van 2002 en de samenvatting van 2008.(1-2) De huidige Nederlandse richtlijn uit 2002 en de samenvatting van 2008, zijn gebaseerd op data van voor 2002 en nemen in het surveillance advies alleen het *aantal* adenomen mee. De laatste 10 jaar zijn er nieuwe data beschikbaar gekomen waaruit blijkt dat naast het aantal adenomen ook andere risicofactoren belangrijke onafhankelijke voorspellers zijn voor het ontstaan van metachrone (hoog-risico) adenomen. Daarnaast blijkt in de praktijk dat de huidige richtlijn slecht wordt nageleefd, mogelijk omdat de behandelend arts meerdere risicofactoren meeneemt bij het bepalen van het surveillance-interval.(3-4) Een Nederlands onderzoek liet zien dat volgens de vigerende richtlijn van 2002 meer dan 25% van de adenoopatiënten zijn surveillance coloscopie te vroeg kreeg en 37% te laat.(4) In september 2013 zal in Nederland het landelijke bevolkingsonderzoek darmkanker starten, waarvoor veel extra coloscopie capaciteit nodig is. Het is dus extra belangrijk dat de beperkte coloscopie capaciteit gebruikt gaat worden voor de patiënten groepen die daar de meeste baat bij hebben. Daarnaast zijn er recente Engelse, Australische en Amerikaanse richtlijnen die adviseren om naast het aantal adenomen ook andere risicofactoren mee te wegen.(5-7) Bovengenoemde punten zijn reden voor herziening van de huidige richtlijn uit 2002.

3.2 Samenvatting van de literatuur

Rekening houdend met factoren als optimale inzet van schaarse endoscopische faciliteiten, belasting voor de patiënt, het risico op complicaties en kosteneffectiviteit, dient het vaststellen van het interval voor surveillance coloscopie bij voorkeur gebaseerd te zijn op risicostratificatie. De 2002 richtlijn adviseert een surveillance coloscopie na poliepectomie op basis van het aantal gevonden adenomen, met een coloscopie na 6 jaar bij 1 of 2 adenomen en een coloscopie na 3 jaar bij 3 of meer adenomen.(1-2) Sinds de laatste richtlijn zijn er meerdere publicaties verschenen die aantonen dat ook andere risicofactoren onafhankelijke voorspellers zijn voor de ontwikkeling van metachrone adenomen en meegewogen moeten worden om het surveillance-interval te bepalen.(8-10) Martinez et al. hebben data van 8 prospectieve studies samengevoegd. Deze samengevoegde analyse bevat data van 9167 mannen en vrouwen met een colorectaal adenoom welke bij coloscopie was verwijderd. Het risico op de ontwikkeling van een nieuw hoog-risico adenoom werd bepaald, alsmede risicofactoren voor de ontwikkeling van een hoog-risico adenoom.(9) De resultaten van deze studie staan hieronder vermeld per variabele. De

Jonge et al. hebben een systematische literatuur review en samengevoegde analyse verricht van studies waarin de bevindingen bij een vervolgcoscopie werden gerapporteerd, gestratificeerd voor de bevindingen bij index-coloscopie. In totaal voldeden 27 studies aan de inclusiecriteria, waarvan 11 studies met een hoge kwaliteit, 12 met een intermediaire kwaliteit en 4 met een lage kwaliteit. (8) In deze analyse werd gekeken naar risicofactoren voor metachrone adenomen (zowel laag- als hoog-risico adenomen). De resultaten van beide studies staan hieronder vermeld (tabel 3.1).

Daarnaast is er een recente Nederlandse studie waarin gegevens verzameld werden van 2990 patiënten met adenomen die een surveillance coloscopie ondergingen in 10 ziekenhuizen. (10) Met behulp van PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) zijn patiënten met een eerste adenoombiagnose in de periode 1988-2002 geselecteerd in de deelnemende ziekenhuizen. De studiepopulatie bestond uit adenoombiagnosen die na index-coloscopie ook een surveillance coloscopie hadden ondergaan. Uit endoscopie- en pathologieverslagen zijn gegevens verzameld over patiëntenkenmerken, de kwaliteit van de coloscopie en de bevindingen bij coloscopie (aantal en aard van de adenomen). Voor het schatten van de relatie tussen patiënt- en adenoombiagnosen ten tijde van index-coloscopie en bevindingen bij vervolgcoscopie is gebruik gemaakt van multinomiale logistische regressie analyse. Op basis van de uitkomsten van het multinomiale logistische regressie model voor hoog-risico adenomen (inclusief darmkanker) is een score tabel gegenereerd voor de aanwezigheid van adenoombiagnosen. De relatieve risico's die berekend zijn met logistische regressie analyse zijn vervolgens gebruikt in modelsimulaties om de kosteneffectiviteit van verschillende surveillance-strategieën voor de verschillende risico profielen door te berekenen. De resultaten van de SAP studie staan vermeld in tabel 3.1.

3.3 Risicofactoren voor het vinden van (hoog-risico) metachrone adenomen of CRC tijdens surveillance coloscopie bij patiënten die bij een eerdere coloscopie een adenoombiagnos hadden.

Tabel 3.1 laat de belangrijke voorspellers zien voor het vinden van metachrone (hoog-risico) adenomen uit drie studies; de SAP-studie (n=2.990), de samengevoegde analyse van 8 prospectieve studies (n=9.167) van Martinez et al. en de systematische literatuur review en samengevoegde analyse van de Jonge et al. (8-10)

Patiëntkenmerken

Met betrekking tot patiëntkenmerken zijn *oudere leeftijd* en *mannelijk geslacht* onafhankelijke risicofactoren voor metachrone adenomen. (8-10)

Adenoombiagnosen

Zoals al uit de eerdere literatuur naar voren kwam, is het *aantal* adenomen sterk geassocieerd met de ontwikkeling van CRC, hoog-risico adenomen en laag-risico adenomen (p-waarde voor trend < 0.001). (2, 8-10) Daarnaast hebben patiënten met *adenomen van ≥ 10 mm* een hogere

kans op het ontwikkelen van metachrone (hoog-risico) adenomen. (8-10) Ook het voorkomen van adenomen in het *proximale colon* komt consistent naar voren als risicofactor voor metachrone (hoog-risico) adenomen.(8-10)

De histologische kenmerken vilieuze component en hooggradige dysplasie komen minder eenduidig als onafhankelijke risicofactor in de literatuur voor. In de univariabele analyse van Martinez et al. zijn vilieuze kenmerken in een adenoom (>25% vilieuze kenmerken) significant geassocieerd met de ontwikkeling van hoog-risico adenomen, maar in het multivariabele model is dit nog maar net significant (OR 1.28, 1.07-1.52).(9) In de meta-analyse van de Jonge et al. is de aanwezigheid van >25% vilieuze kenmerken in de samengevoegde univariate analyse net geen significante risicofactor voor metachrone adenomen (RR 1.2, 0.97-1.5; heterogeniteit (I^2) = 52%). (8) In de SAP studie wordt alleen gekeken naar vilieuze adenomen (> 75% vilieuze kenmerken). Patiënten met een vilieus adenoom bij index-coloscopie hebben een verhoogd risico op metachrone hoog-risico adenomen (OR 2.0 (1.2-3.1)).(10)

In zowel de gepoelde analyse van Martinez et al. als in de SAP-studie is hooggradige dysplasie geen onafhankelijk voorspellende factor voor hoog-risico adenomen, wanneer in het model ook grootte, vilieuze kenmerken bij histologie en locatie worden toevoegd (OR 1.1 (0.8-1.4) en OR 1.2 (0.8-1.8), respectievelijk).(9-10) In de meta-analyse van de Jonge et al. is het samengevoegde univariate relatieve risico voor hooggradige dysplasie versus laaggradige dysplasie wel een significante voorspeller voor metachrone adenomen (RR 1.7 (1.3-2.2; $I^2=56%$)).(8)

Tabel 3.1: Relatieve risico's (OR en RR (95% CI)) op metachrone (hoog-risico) adenomen en CRC uit de SAP-studie (n=2.990), de samengevoegde analyse van Martinez et al. (n=9.167) en de systematische review van de Jonge et al.

	SAP-studie (10) (OR, 95% CI)	Martinez et al.(9) (OR, 95% CI)	de Jonge et al.(8) (RR, 95% CI)
Patiënt kenmerken			
Mannelijk geslacht	1.6 (1.1 – 2.1)	1.4 (1.2 – 1.7)	1.2 (1.1 – 1.3) ($I^2=0\%$)
Leeftijd	1.3 (1.2 – 1.6) (per 10 jaar toename)	40-49 0.7 (0.5 – 0.9) 50-59 1.00 (ref) 60-69 1.4 (1.2 – 1.7) 70-79 1.7 (1.4 – 2.1) 80+ 2.7 (1.3 – 5.6)	1.7 (1.4 – 1.9) ($I^2=0\%$) (≥ 60 jr vs < 60 jr))
Adenoomkenmerken			
Aantal			
1	1.0	1.0	1.0 (1 of 2 adenomen)
2	1.6 (1.1 – 2.4)	1.4 (1.2 – 1.7)	
3	2.1 (1.3 – 3.4)	1.9 (1.5 – 2.3)	1.6 (1.4 – 2.0) ($I^2=58\%$)
4	2.0 (0.9 – 4.6)	2.4 (1.7 – 3.4)	(≥ 3 adenomen)
≥ 5	3.3 (1.7 – 6.5)	3.9 (2.8 – 5.4)	
Grootte ≥ 10 mm	1.7 (1.2 – 2.4)	1.6 (1.4 – 1.7) per 10 mm toename	1.7 (1.3 – 2.1) ($I^2=75\%$)
Hooggradige dysplasie	1.2 (0.8 – 1.8)	1.1 (0.8 – 1.4)	1.7 (1.3 – 2.2) ($I^2=56\%$)
Villeus	2.0 (1.2 – 3.2) ($>75\%$ villeus)	1.4 (1.2 – 1.7) ($>75\%$ villeus)	1.2 (0.97 – 1.5) ($I^2=52\%$) ($>25\%$ villeus)
Proximaal*	1.6 (1.2 – 2.3)	1.7 (1.4 – 2.0)	1.4 (1.3 – 1.6) ($I^2=0\%$)

*Proximaal is gedefinieerd als coecum, colon ascendens, colon transversum en flexura lienalis

I^2 = mate van heterogeniteit tussen de studies

3.4 Samengestelde score voor adenoopatiënten op basis van aanwezige adenookenmerken

In het SAP rapport is op basis van de uitkomsten van het multinomiale logistische regressie model voor hoog-risico adenomen of CRC een score tabel gegenereerd voor de aanwezigheid van adenookenmerken. De variabelen leeftijd en geslacht zijn als aparte variabelen in de kosteneffectiviteitsanalyse meegenomen, omdat ze ook invloed hebben op de levensverwachting van de patiënt, naast het risico op metachrone hoog-risico adenomen. Voor de score tabel zijn relatieve risico's (OR) omgezet naar absolute risico's (LN (OR)). Vervolgens is een score toegekend aan elk van de adenookenmerken op basis van de onderlinge verhouding tussen de absolute risico's (tabel 3.2). Met behulp van de score tabel kan per patiënt een totaalscore worden berekend door de afzonderlijke scores voor ieder van de adenookenmerken op te tellen. Zo vormen de verschillende totaalscores verschillende risicoprofielen.(10-11) Hoewel de score tabel (tabel 3.2) is gebaseerd op de SAP studie, sluit hij ook goed aan bij de uitkomsten van Martinez et al. en de Jonge et al., vanwege de vergelijkbaarheid van de gevonden relatieve risico's in de drie verschillende studies.

Tabel 3.2: Score tabel voor aanwezigheid van adenookenmerken (11)

Adenookenmerken	<i>Waarde</i>	<i>Score</i>
Aantal adenomen	0 - 1	0
	2 - 4	1
	≥ 5	2
Aanwezigheid van minstens één adenoom ≥10mm en/of één serrated poliep* ≥10mm	Nee	0
	Ja	1
Aanwezigheid van minstens één vilieus adenoom **	Nee	0
	Ja	1
Aanwezigheid van minstens één proximaal# adenoom	Nee	0
	Ja	1
Totaalscore		

* serrated poliepen omvatten; hyperplastische poliepen, sessiele serrated poliepen/adenomen en traditionele serrated adenomen

** ≥75% vilieus (12)

#Proximaal is gedefinieerd als coecum, colon ascendens, colon transversum en flexura lienalis

De bovenstaande tabel vormt de definitieve score tabel, inclusief de score van serrated poliepen welke nu licht grijs is. Dit onderwerp wordt besproken in hoofdstuk 4.

3.5 Kosteneffectieve surveillance-intervallen naar adenooscore

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is gebruik gemaakt van de adenoomkenmerken zoals vermeld in de score tabel (tabel 3.2) en de variabelen leeftijd en geslacht om het optimale surveillance-interval te bepalen. In de kosteneffectiviteitsanalyse in de SAP studie is voor ieder van de geïdentificeerde risicoprofielen van patiënten met adenomen het kortste surveillance-interval bepaald dat nog kosteneffectief is. Omdat de lange termijn kosten en gezondheidseffecten van surveillance hierbij van belang zijn, is voor deze analyse het microsimulatiemodel MISCAN-Colon gebruikt om lifetime kosten en effecten te berekenen voor surveillance coloscopie met verschillende intervallen. De surveillancestrategie waarvan de extra kosten per extra levensjaar het hoogste was, maar nog steeds onder de 5,000 euro per gewonnen levensjaar, is het uiteindelijke aanbevolen surveillance-interval voor het betreffende geslacht, leeftijd en risiconiveau. De drempel van 5.000 euro is gebaseerd op de incrementele kosteneffectiviteitsratio van de gekozen strategie voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker uit het gezondheidsraad rapport.(11,13)

De totaalscore in combinatie met het geslacht en de leeftijd van de patiënt, bepalen het optimale surveillance-interval voor de patiënt (tabel 3.3). Voor patiënten met een totaalscore van 0 punten (geen adenomen of 1 klein, distaal niet-villeus adenoom) wegen de baten van surveillance niet op tegen de kosten en voor deze groep wordt geen surveillance na poliepectomie aanbevolen. Deze patiënten keren na 10 jaar terug naar het bevolkingsonderzoek (mits jonger dan 75 jaar). Voor patiënten met een totaalscore van 1 tot 5 variëren de surveillance-intervallen van 2 tot 7 jaar.

Tabel 3.3: Optimaal surveillance-interval (in jaren) volgens de SAP-studie, naar risicoscore, geslacht en leeftijdsgroep.(11)

	mannen		vrouwen		Stop surveillance op leeftijd†
	<55 jaar	≥55 jaar	<55 jaar	≥55 jaar	
TOTAAL SCORE*					
0	Geen Surv	Geen Surv	Geen Surv	Geen Surv	
1	6	5	7	6	75
2	5	4	6	5	80
3	3	3	4	3	85
4	3	2	3	3	85
5	2	2	2	2	85

* De SAP studie houdt de maximale totaalscore aan van de 2 meest recente coloscopieën (dus gebruikt de score van deze of de voorgaande coloscopie). Voor deze richtlijn gebruiken we alleen de laatste coloscopie.

† Dit zijn de stopleeftijden zoals die nog kosteneffectief zijn bevonden in de SAP-studie. In hoofdstuk 5 beschrijven we onze overwegingen om voor surveillance een algemene stopleeftijd van 75 jaar te hanteren, tenzij de wensen en comorbiditeit/vitaliteit van de patiënt een andere stopleeftijd rechtvaardigen.

Tenslotte is er een aantal toonaangevende buitenlandse richtlijnen verschenen. In 2010 is een update van de Engelse richtlijn verschenen, in 2011 van de Australische en in 2012 van de Amerikaanse richtlijn.(5-7)

In de Engelse richtlijn worden aantal en grootte van de gevonden adenomen meegenomen. Er is een indeling gemaakt in laag risico, intermediair risico en hoog risico op metachrone adenomen. De laag-risico groep omvat patiënten met 1 tot 2 adenomen, beide <10 mm. Het advies in deze laag-risico groep is om geen surveillance of surveillance coloscopie na 5 jaar aan te bieden. De intermediaire groep omvat patiënten met 3 tot 4 adenomen van <10 mm of tenminste een adenoom van ≥ 10 mm en het surveillance advies is een nieuwe coloscopie na 3 jaar. De hoog-risico groep omvat patiënten met ≥ 5 adenomen of ≥ 3 adenomen waarvan een adenoom groter dan 10 mm, deze groep wordt geadviseerd om na 1 jaar een nieuwe coloscopie te ondergaan.(6) Bij het bepalen van het surveillance-interval worden de bevindingen van de laatste 2 coloscopieën meegenomen.

De Australische richtlijn gaat uit van een laag en een hoog-risico groep. De laag-risico groep is gedefinieerd als patiënten met 1-2 kleine tubulaire adenomen van <10 mm. Een surveillance coloscopie na 5 jaar wordt geadviseerd voor deze laag-risico groep. Indien deze coloscopie normaal is, wordt het individu gezien als een persoon met een gemiddeld risico op metachrone colorectale adenomen. Deze groep wordt een surveillance coloscopie na 10 jaar geadviseerd of vervolg middels het programma bevolkingsonderzoek darmkanker. Patiënten met een hoog risico zijn patiënten met meer dan 2 adenomen, adenomen ≥ 10 mm of adenomen met hooggradige dysplasie, tubulovilleuze adenomen of villeuze adenomen. Patiënten met hoog-risico adenomen worden een surveillance coloscopie na drie jaar geadviseerd. (7)

De richtlijn van de American Gastroenterology Association (AGA) neemt aantal, grootte, villeuze kenmerken en hooggradige dysplasie mee om het surveillance-interval te bepalen. Patiënten waarbij bij index-coloscopie geen adenomen of alleen kleine (<10 mm) hyperplastische poliepen in het distale colon worden gevonden, worden een nieuwe coloscopie geadviseerd na 10 jaar. Patiënten met 1 tot 2 kleine (<10 mm) tubulaire adenomen worden geadviseerd na 5 tot 10 jaar een nieuwe coloscopie te ondergaan. Een surveillance-interval van 3 jaar wordt geadviseerd aan patiënten met 3 tot 10 adenomen, 1 of meer tubulaire adenomen (≥ 10 mm), 1 of meer adenomen met villeuze ($\geq 25\%$) kenmerken en 1 of meer adenomen met hooggradige dysplasie.(5)

Bovenstaande literatuur is de basis geweest voor deze nieuwe richtlijn 'Coloscopie Surveillance'.

3.6 Conclusies

Moderate	<p>Het is aannemelijk dat oudere leeftijd, mannelijk geslacht, aantal adenomen, grootte van het adenoom en het hebben van een proximale adenoom onafhankelijke risicofactoren zijn voor de ontwikkeling van metachrone hoog-risico adenomen.</p> <p><i>Martinez et al. Gastroenterology. 2009</i> <i>de Jonge et al. Endoscopy. 2011</i> <i>van Heijningen et al. Gastroenterology. 2013</i></p>
Moderate	<p>Het is aannemelijk dat de aanwezigheid van villose kenmerken in een adenoom een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van metachrone hoog-risico adenomen, echter de definitie voor villose kenmerken is niet uniform.</p> <p><i>Martinez et al. Gastroenterology. 2009</i> <i>de Jonge et al. Endoscopy. 2011</i> <i>van Heijningen et al. Gastroenterology. 2013</i></p>
Moderate	<p>Het is aannemelijk dat hooggradige dysplasie geen onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van metachrone hoog-risico adenomen.</p> <p><i>Martinez et al. Gastroenterology. 2009</i> <i>de Jonge et al. Endoscopy. 2011</i> <i>van Heijningen et al. Gastroenterology. 2013</i></p>

3.7 Overwegingen

Op basis van de verschillende onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van metachrone (hoog-risico) adenomen, ligt het voor de hand om al deze risicofactoren mee te nemen in de vaststelling van het surveillance-interval. De onafhankelijke risicofactoren voor metachrone adenomen gevonden in de Nederlandse populatie (SAP studie) komen goed overeen met de twee recente samengevoegde analyses van Martinez et al. en de Jonge et al. (8-10) Derhalve is gekozen om de data van de SAP studie te gebruiken voor deze richtlijn. (10-11) Een belangrijk punt hierbij is dat in de analyse van de Nederlandse data ook rekening gehouden is met de kosteneffectiviteit van de gekozen advies surveillance-intervallen. Er zijn momenteel geen andere studies waarin gekeken is naar de kosteneffectiviteit van de verschillende surveillance-intervallen.

De richtlijnwerkgroep vindt bovenstaand schema (tabel 3.3) echter te ingewikkeld voor de dagelijkse praktijk. Vereenvoudiging van het model, zonder daarbij het aantal coloscopieën of het aantal gewonnen of verloren levensjaren te veel te laten afwijken, is wenselijk. In tabel 3.4 staat een vereenvoudiging van de geadviseerde surveillance-intervallen. Ten opzichte van het oorspronkelijke model (tabel 3.3) neemt het percentage verloren levensjaren met dit aangepaste

model af met 3.2% en worden 8.2% meer coloscopieën gedaan, echter met dit aangepaste model is er een relatieve afname van surveillance coloscopieën ten opzicht van de 2002/2008 richtlijn. Met dit versimpelde model zit de winst in levensjaren met name in de laag-risico groep (score 1), waarin 23% meer coloscopieën gedaan zullen worden. Daarnaast zit er 14% verlies in levensjaren in de hoog-risico groep (score 5), waarin 38% minder coloscopieën worden verricht, vergeleken met het oorspronkelijke model. In de SAP studie vormen patiënten met een score 1 ongeveer 39% van de gehele groep patiënten met adenomen. Patiënten met een score 5 vormen slechts 0.2% van de gehele groep patiënten met adenomen in de SAP studie. In de eerste ronde van het proefbevolkingsonderzoek met de immunochemische feces occult bloed test (iFOBT; CORERO I) werd een score 5 bij geen van de patiënten met coloscopie na een positieve iFOBT gevonden. (14) Dit betreft dus een heel kleine groep patiënten. In tabel 3.4 staan de percentages van voorkomen van de verschillende groepen, zoals gevonden in de SAP studie en in het proefbevolkingsonderzoek in de regio Rijnmond (CORERO I).

Tabel 3.4: Opdeling van de SAP populatie in drie risicocategorieën en verdeling van de score in de SAP populatie en in de eerste ronde van een proefbevolkingsonderzoek met immunochemische fecaal occult bloed test.(11, 14)

Score tijdens index coloscopie	<i>Interval na index coloscopie</i>	<i>Percentage van de SAP populatie</i> [§]	<i>Percentage van de CORERO I populatie (eerste ronde iFOBT)</i> [§]
0	Geen surveillance	30%	13%
1-2	5 jaar	59%	72%
3-5	3 jaar	11%	15%
Score tijdens vervolg coloscopie	<i>Interval na vervolg coloscopie</i>		
0	5 jaar*		
1-2	5 jaar		
3-5	3 jaar		

§ Score zoals gevonden bij de coloscopie die verricht is na een positieve immunochemische feces occult bloed test.

* Voor patiënten bij wie nooit een hoog-risico adenoom (score ≥ 3) is vastgesteld, kan surveillance na twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën beëindigd worden (zie hoofdstuk 5).

Verder valt op te merken dat bij MISCAN model berekeningen waarbij het oorspronkelijke SAP model wordt afgezet tegen de Engelse richtlijn en de richtlijn van de AGA, het aantal gewonnen levensjaren zowel in de Engelse als in de AGA richtlijn lager ligt. Met deze aanbevelingen in de Engelse en AGA richtlijn worden minder coloscopieën verricht dan in de huidige Nederlandse

richtlijn. Dit verschil ontstaat met name in patiënten met 2 kleine adenomen, waarbij we er voor de Engelse en AGA richtlijn vanuit zijn gegaan dat deze patienten geen surveillance krijgen.(5-6, 11) De aanbeveling voor deze groep is niet eenduidig in deze richtlijnen. Deze groep krijgt wel een surveillance advies in de SAP studie. Het verschil in gewonnen levensjaren tussen de Engelse en de AGA richtlijn versus de SAP voorgestelde richtlijn wordt dan ook vooral bepaald door het niet vervolgen van patiënten met twee kleine adenomen. Reden om deze patiënten in de SAP aanbeveling wel surveillance aan te bieden is het uitgangspunt dat deze patiënten een vergelijkbaar relatief risico hebben met het relatieve risico van risicofactoren als vilieus aspect en grootte (relatief risico van 1.6). Met de aanbevelingen uit de SAP studie voor mensen met twee adenomen kiezen we voor een voorzichtige aanbeveling voor deze patiëntengroep. Als het relatieve risico voor patiënten met twee kleine adenomen in werkelijkheid kleiner is dan nu uit de model berekening komt, dan zal het verlies aan levensjaren van het niet opvolgen van deze patiënten met twee kleine adenomen kleiner zijn. Het is belangrijk om de ontwikkeling van metachrone adenomen in deze patiëntengroep te monitoren, om te bepalen of surveillance in deze groep in de toekomst wellicht afgeschaft kan worden.

Opmerking bij de keuze van de histologische risicofactoren

Het valt op te merken dat in het SAP rapport alleen de *aanwezigheid van vilieuze kenmerken* in een adenoom ($\geq 75\%$ vilieus) is meegenomen in het model. Tubulovilleuze kenmerken hebben echter een veel lager risico dan vilieuze. Het afzonderlijke relatieve risico van tubulovilleuze kenmerken is statistisch niet significant (enig tubulovilleus adenoom OR 1.3 (95% CI 0.9-1.9)) en het toevoegen van tubulovilleus aan vilieus verwatert het effect van vilieuze adenomen (enig tubulovilleus of vilieus adenoom OR 1.4 (95% CI 1.0-2.0)).(10)

De aanwezigheid van hooggradige dysplasie (HGD) wordt in meerdere richtlijnen wel meegewogen in het vaststellen van het surveillance-interval. In deze richtlijn is er voor gekozen om HGD niet mee te wegen omdat HGD niet als onafhankelijke risicofactor uit de SAP analyse en uit de samengevoegde analyse van Martinez et al. komt.(9-10) In de SAP dataset heeft slechts 2% (n=62) van de patiënten een klein tubulair adenoom met HGD. Patiënten met HGD vallen dus in 98% van de gevallen op basis van andere kenmerken al in een hogere risicogroep. Derhalve is HGD weggelaten uit het de score tabel. In het kader van het vergelijken van data op internationaal niveau is het rapporteren van HGD door de patholoog wel van belang en dit zal standaard worden vastgelegd.

Laag-risico patiënt (score 0)

Voor patiënten met een score 0 (geen adenomen of slechts 1 klein distaal (<10 mm) tubulair of tubulovilleus adenoom) bij index coloscopie wordt er geen surveillance coloscopie geadviseerd. Deze groep patiënten wordt wel terug verwezen naar het landelijk bevolkingsonderzoek en zal 10 jaar na de laatste coloscopie een nieuwe oproep krijgen voor deelname aan het bevolkingsonderzoek indien de patiënt op dat moment nog in de doelgroep valt (leeftijd 55-75 jaar).

Het interval van 10 jaar is indirect gebaseerd op gerandomiseerde studies met eenmalige sigmoïdoscopie en observationele data. Drie gerandomiseerde gecontroleerde studies met éénmalige screening sigmoïdoscopie laten een vermindering van de incidentie van CRC zien en van de CRC gerelateerde mortaliteit na 10 jaar vergeleken met een controle groep (effect beperkt tot het distale colon).(15-17) Deze studies laten zien dat primaire endoscopie screening een effect heeft dat tenminste 10 jaar aanhoudt. Daarnaast laten meerdere prospectieve observationele studies zien dat het risico op hoog-risico adenomen binnen 5 jaar na een coloscopie zonder afwijkingen laag is (1,3-2,4%).(18-21) De data van de National Polyp Study suggereren dat patiënten met coloscopie waarbij geen adenomen gevonden zijn, een zeer laag risico op CRC hebben vergeleken met de algemene bevolking en dat dit verlaagde risico tenminste 10 jaar voortduurt.(22) Op basis van deze indirecte data lijkt er voldoende bewijs om een 10 jaar interval na een negatieve coloscopie of een coloscopie met alleen één klein distaal tubulair of tubulovilleus adenoom aan te houden. Dit is in lijn met zowel de Engelse als de Amerikaanse richtlijn die aangetoond hebben dat patiënten met 1 laag-risico adenoom een vergelijkbaar risico op metachrone adenomen hebben als de algemene populatie.(5-6) Het is echter de vraag of patiënten na 10 jaar weer terug moeten naar het bevolkingsonderzoek met iFOBT (indien tussen de 55-75 jaar) of dat een coloscopie op zijn plaats is. Op dit moment kiest de werkgroep ervoor om patiënten terug te verwijzen naar het bevolkingsonderzoek.

Surveillance-interval na vervolg coloscopie

De aangewezen follow-up van patiënten die na een index-coloscopie een eerste surveillance coloscopie hebben gehad is onduidelijk. Er zijn 3 cohort studies die patiënten die meerdere surveillance coloscopieën hebben ondergaan, analyseerden om zo het risico op een CRC of hoog-risico adenoom te bepalen (tabel 3.5).(23-25) Uit deze cohort studies, met helaas veel incomplete follow-up data, blijkt dat patiënten met hoog-risico adenomen bij de index-coloscopie of de surveillance coloscopie een risico hebben op metachrone hoog-risico adenomen in de toekomst. Patiënten met een laag-risico adenoom bij de index-coloscopie en een negatieve surveillance coloscopie hebben een laag risico op adenomen bij de tweede surveillance coloscopie (2.8-4.9%).

3.8 De maligne poliep

Voor de definitie, de behandeling en follow up van maligne poliepen verwijzen we naar de richtlijn colorectaal carcinoom, die thans gereviseerd wordt (2013) (www.oncoline.nl).

3.9 Implementatie

Om de implementatie van deze nieuwe richtlijn te vereenvoudigen is ervoor gekozen om voor bepaling van het surveillance-interval alleen naar de bevindingen van de laatste coloscopie te kijken.

Hierbij is het wel belangrijk dat patiënten waarbij ooit een CRC of hoog-risico adenoom (score ≥ 3) is gevonden, onder surveillance blijven (tabel 3.4), kort samengevat:

- 1) Het surveillance-interval wordt gebaseerd op de score bij de laatste coloscopie.
- 2) Voor patiënten met een laag-risico adenoom (score 1 of 2) en daarna twee negatieve surveillance coloscopieën kan de surveillance beëindigd worden. Tien jaar na de laatste coloscopie kan patiënt terugverwezen worden naar het bevolkingsonderzoek indien patiënt dan jonger tussen de 55 en 75 jaar is (zie ook hoofdstuk 5).
- 3) Voor patiënten waarbij tenminste eenmaal een CRC of hoog-risico adenoom bij coloscopie is gevonden (score ≥ 3 bij tenminste 1 coloscopie), is het advies om onder surveillance te blijven, ook na twee negatieve coloscopieën (zie ook hoofdstuk 5).

Voor een optimale implementatie van deze richtlijn zal een zakformaat kaartje worden ontwikkeld en een App beschikbaar komen om de score en het bijbehorende surveillance-interval te bepalen.

3.10 Aanbevelingen

Voor het bepalen van het risico op metachrone neoplasie wordt gebruikt gemaakt van een (versimpelde) score tabel waarin de onafhankelijke risicofactoren worden meegenomen. Op basis van deze score wordt per patiënt het surveillance-interval bepaald.	Sterk
Patiënten met een negatieve index-coloscopie of een index-coloscopie met alleen 1 klein\$ distaal# tubulair of tubulovilleus adenoom worden na 10 jaar terugverwezen naar het bevolkingsonderzoek, indien op dat moment tussen de 55-75 jaar.	Sterk
Voor patiënten met tenminste eenmaal een hoog-risico adenoom bij coloscopie (score ≥ 3 bij tenminste 1 coloscopie) is het advies om onder surveillance te blijven, ook na een negatieve coloscopie.	Zwak
Bij het bepalen van het surveillance advies wordt rekening gehouden met de bevindingen van de index-coloscopie of de bevindingen van de meest recente coloscopie.	Zwak

\$ klein = < 10 mm, # distaal versus proximaal

3.11 Indicatoren

Surveillance-interval op basis van de score tabel.

Verwijzing naar de screening op basis van score 0

3.12 Gebruikte literatuur

Voor de onderbouwing van de aanbevelingen in dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van recente richtlijnen voor surveillance na poliepectomie van de AGA, Engeland en Australië en bijbehorende referenties. Daarnaast is de literatuur aangevuld met uitkomsten van de Nederlandse SAP studie, de samengevoegde analyse van Martinez et al. en de meta-analyse van de Jonge et al..

3.13 Evidence tabel

Tabel 3.1. Relatieve risico's (OR en RR (95% CI)) op metachrone (hoog-risico) adenomen en CRC uit de SAP studie (n=2.990), de samengevoegde analyse van Martinez et al. (N=9.167) en de systematische review van de Jonge et al.. Zie pagina 18.

Tabel 3.6: Meerdere rondes van colonoscopie surveillance (overgenomen uit Lieberman et al., 2012 (5))

Index-coloscopie	Eerste surveillance	Hoog-risico adenomen bij tweede surveillance (%)		
		Pinsky et al. 2009 (23)	Laiyemo et al., 2009 (24)	Robertson et al., 2009 (25)
HRA	HRA	19.3	30.6	18.2
	LRA	6.7	8.9	13.6
	Geen adenoom	5.9	4.8	12.3
LRA	HRA	15.6	6.9	20.0
	LRA	5.7	4.7	9.5
	Geen adenoom	3.9	2.8	4.9
Geen adenoom	HRA	11.5		
	LRA	4.7		
	Geen adenoom	3.1		

Noot. HRA (hoog-risico adenoom) is gedefinieerd als 3 of meer adenomen, een tubulair adenoom ≥ 10 mm, adenoom met villose histologie, of hooggradige dysplasie. LRA (laag-risico adenoom) is gedefinieerd als 1-2 tubulaire adenomen < 10 mm.

3.14 Referenties

1. Samenvatting richtlijn Follow-up na poliepectomie: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen 2008.
2. CBO. Follow up na poliepectomie herziene richtlijn: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2002.
3. Mulder SA, Ouwendijk RJ, van Leerdam ME, Nagengast FM, Kuipers EJ. A nationwide survey evaluating adherence to guidelines for follow-up after polypectomy or treatment for colorectal cancer. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(5):487-92.
4. Jonkers D, Ernst J, Pladdet I, Stockbrugger R, Hameeteman W. Endoscopic follow-up of 383 patients with colorectal adenoma: an observational study in daily practice. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(3):202-10.
5. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57.
6. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666-89.
7. Party. CCACSW. Clinical Practice Guidelines for Surveillance Colonoscopy – in adenoma follow-up; following curative resection of colorectal cancer; and for cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Sydney: Cancer Council Australia 2011.
8. de Jonge V, Sint Nicolaas J, van Leerdam ME, Kuipers EJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Systematic literature review and pooled analyses of risk factors for finding adenomas at surveillance colonoscopy. *Endoscopy*. 2011;43(7):560-72.
9. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136(3):832-41.
10. van Heijningen EB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, ter Borg F, et al. Features of Adenoma and Colonoscopy Associated with Recurrent Colorectal Neoplasia, Based on a Large, Community-Based Study. *Gastroenterology* 2013;144(7):1410-8.
11. Van Heijningen EB, Lansdorp-Vogelaar I, van Hees F, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Ballegooijen M. Surveillance na Poliepectomie. Voorstel nieuwe surveillance richtlijn voor adenoopatienten-ter update van de CBO-richtlijn 'Follow up na poliepectomie (2002)'. Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus MC 2012.
12. Bosman FTC, F.;Hruban, R.H.;Theise, N.D. WHO classification of Tumours of the Digestive System 2010.
13. RIVM, Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker 2011. RIVM rapport 225101003

14. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010;59(1):62-8.
15. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 8;375(9726):1624-33.
16. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *The New England journal of medicine*. 2012;21;366(25):2345-57.
17. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(17):1310-22.
18. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1077-85.
19. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *The New England journal of medicine*. 2008;359(12):1218-24.
20. Brenner H, Haug U, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Hoffmeister M. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology*. 2010;138(3):870-6.
21. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Kim D, Park MJ, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut*. 2011;60(11):1537-43.
22. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*. 201223;366(8):687-96.
23. Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, Church T, Yokochi LA, Doria-Rose VP, et al. The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1):86-92.
24. Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, Lanza E, Cross AJ, Schatzkin A, et al. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):562-7; quiz 497.
25. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, Haile RW, Sandler RS, Greenberg ER, et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Annals of internal medicine*. 2009;151(2):103-9.

HOOFDSTUK 4 – Coloscopie surveillance na verwijdering van serrated poliepen

Uitgangsvraag: Is een surveillance coloscopie geïndiceerd na verwijdering van serrated poliepen?

4.1 Inleiding

De huidige CBO surveillance richtlijn uit 2002 en de samenvatting van 2008 adviseren surveillance coloscopie na poliepectomie op basis van het aantal gevonden adenomen.(1-2) In deze richtlijn krijgen patiënten met serrated (zaagtand) poliepen geen advies tot surveillance, omdat het risico op metachrone laesies in deze groep niet groter werd geacht dan bij patiënten zonder colorectale poliepen.

De groep serrated poliepen omvat drie verschillende soorten poliepen; 1) hyperplastische poliepen 2) sessiele serrated adenomen/poliepen en 3) traditionele serrated adenomen. Ongeveer 70-90% van de serrated poliepen wordt histologisch gekwalificeerd als hyperplastische poliep, 5-20% als sessiel serrated adenoom/poliep en 1-5% als traditioneel serrated adenoom .(3-4) Hyperplastische poliepen komen voornamelijk voor in het distale colon en zijn vaak kleiner dan 5 mm en sessiel van vorm. Sessiele serrated adenomen/poliepen zijn vaker proximaal gelokaliseerd, meestal groter dan 5 mm en vlak, vlak verheven, of sessiel van vorm. Traditionele serrated adenomen worden voornamelijk in het distale colon gezien en zijn meestal gesteeld van vorm.(3-6)

Recente literatuur suggereert dat er naast de klassieke adenoom-carcinoom sequentie een alternatieve route bestaat die een rol speelt bij de ontwikkeling van het colorectaal carcinoom. Deze zogenoemde 'serrated neoplasia pathway' beschrijft de ontwikkeling van serrated poliepen tot CRC en is mogelijk verantwoordelijk voor 15% van alle sporadische CRC's.(7-9) CRC's die ontstaan via deze route zijn vaak proximaal gelokaliseerd, BRAF gemuteerd en bezitten een abnormale promotor CpG island hypermethylation (CIMP-high) status. Dezelfde moleculaire veranderingen zijn aantoonbaar in serrated poliepen, waardoor het aannemelijk is dat deze poliepen, en niet conventionele adenomen, fungeren als voorloper laesies van deze CRCs. Dit is de reden voor het advies tot verwijdering van alle serrated poliepen tijdens coloscopie, met uitzondering van kleine hyperplastische poliepen (<5 mm) in het rectosigmoid.(6)

Interval CRC's na een coloscopie zijn opvallend vaak BRAF gemuteerd en CIMP-high, de moleculaire markers die met serrated pathway CRC's geassocieerd zijn (10,11). Deze CRC's zouden uit gemiste of incompleet verwijderde serrated poliepen bij een voorgaande coloscopie kunnen zijn ontstaan. Daarnaast zouden serrated poliepen, net als conventionele adenomen, geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op een metachrone adenomen of CRC's. Dit zou betekenen dat patiënten met serrated poliepen op dit moment geen adequaat surveillance

advies krijgen, omdat de huidige CBO richtlijn immers geen surveillance coloscopie adviseert. De uitgangsvraag voor deze richtlijn is of serrated poliepen verwijderd bij de index-coloscopie geassocieerd zijn met een verhoogd risico op metachrone serrated poliepen, laag- en hoog-risico adenomen en/of CRC.

4.2 Samenvatting van de literatuur

1) Metachroon risico na verwijdering van serrated poliepen als één histologische groep (geïnccludeerde studies maken histologisch geen onderscheid tussen de verschillende soorten serrated poliepen of zijn uitgevoerd in een periode waarin dit onderscheid nog niet werd gemaakt).

Twee grote observationale onderzoeken hebben aangetoond dat, in de afwezigheid van conventionele adenomen, (proximale) serrated poliepen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op metachrone laag-risico adenomen. In beide onderzoeken bleek er voor deze personen geen verhoogd risico op hoog-risico adenomen te bestaan.(12-13) Patiënten met (proximale) serrated poliepen en daarnaast ook adenomen hebben een even groot risico op metachrone adenomen (hoog- en laag-risico) vergeleken met patiënten met alleen adenomen.(12,14) In één kleiner onderzoek werd een verhoogd risico aangetoond voor metachrone adenomen in personen met serrated poliepen in vergelijking met personen zonder poliepen (15).

2) Metachroon risico na verwijdering van sessiele serrated adenomen/poliepen (SSA/Ps)

Van alle patiënten met sessiele serrated adenomen/poliepen werd, tijdens een follow-up periode van 8.3 jaar, in 15% van personen een adenoom met hooggradige dysplasie of CRC gedetecteerd, vergeleken met 5.5% van de patiënten met adenomen in een follow-up periode van 3.2 jaar.(16) In een ander onderzoek werd in 51% van de patiënten met sessiele serrated adenomen/poliepen metachrone sessiele serrated adenomen/poliep gevonden gedurende een follow-up periode van 2.7 jaar, vergeleken met 3% van de patiënten met conventionele adenomen gedurende een follow-up periode van 3.1 jaar (17).

3) Internationale aanbevelingen voor surveillance van serrated poliepen

De recente AGA coloscopie surveillance richtlijn uit 2012 adviseert na verwijdering van een sessiele serrated adenoom/poliep <10mm een surveillance-interval van 5 jaar.(18) Een surveillance-interval van 3 jaar wordt geadviseerd na verwijdering van een sessiel serrated adenoom/poliep ≥10mm, een sessiel serrated adenoom/poliep met dysplasie of een traditioneel serrated adenoom. In de Australische richtlijn worden sessiele serrated adenomen/poliepen en traditionele serrated adenomen geschaard onder conventionele adenomen.(19) Patiënten met deze poliepen krijgen dus hetzelfde advies als patiënten met conventionele adenomen. In de surveillance richtlijnen van Groot-Brittannië worden serrated poliepen niet besproken en is ook geen surveillance advies opgenomen, hoogstwaarschijnlijk omdat deze richtlijn al in het begin van 2010 is gepubliceerd.(20)

4.3 Overwegingen

Prospectieve gerandomiseerde longitudinale onderzoeken na endoscopische verwijdering van serrated poliepen zijn schaars. Ook zijn er geen kosten-effectiviteitsstudies over dit onderwerp gepubliceerd. Dit is de rede dat de werkgroep adviseert deze richtlijn te actualiseren zodra er beter bewijs voorhanden is.

Twee relatief grote longitudinale onderzoeken hebben aangetoond dat serrated poliepen geassocieerd zijn met een hoger risico op metachrone laag-risico adenomen (12,13). De data in deze onderzoeken werd echter verzameld in een periode waarin serrated poliepen als onschuldige laesies werden beschouwd. Het is daarom zeer aannemelijk dat veel serrated poliepen in deze tijdsperiode door endoscopisten niet verwijderd werden en/of niet zijn opgestuurd naar de pathologie. Hierdoor zijn de uitkomsten in deze onderzoeken grotendeels onbetrouwbaar. Daarnaast werd er in deze onderzoeken geen histologisch onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten serrated poliepen. Het is waarschijnlijk dat personen met sessiele serrated adenomen/poliepen een hoger metachroon risico hebben op hoog-risico adenomen dan personen met slechts alleen hyperplastische poliepen. Door histologisch geen onderscheid te maken tussen de verschillende soorten serrated poliepen wordt het risico op metachrone hoog-risico adenomen na verwijdering van sessiele serrated adenomen/poliepen mogelijk onderschat. Twee onderzoeken hebben gekeken naar het risico op metachrone afwijkingen na verwijdering van sessiele serrated adenomen/poliepen (16,17). In beide onderzoeken werd een hoge prevalentie gezien van metachrone laesies, variërend van CRC tot sessiele serrated adenomen/poliepen. Beide studies waren echter retrospectief van opzet en includeerden slechts kleine aantallen patiënten.

Gezien het ontbreken van prospectieve longitudinale studies is er ook ander bewijs verzameld in een poging onze surveillance adviezen te onderbouwen. Interval CRCs zijn disproportioneel vaak proximaal gelokaliseerd, BRAF gemuteerd en CIMP-high (10,11). Dit suggereert dat de huidige detectie en behandeling van serrated poliepen onvoldoende is. Een mogelijk oorzaak is dat serrated poliepen makkelijk worden gemist door hun vlakke vorm en onopvallende kleur. Deze hypothese wordt ondersteund door verschillende onderzoeken die een grotere variabiliteit aantonen in de detectie van serrated poliepen tussen endoscopisten (21-23). Daarnaast blijkt uit een recent onderzoek dat ongeveer 30% van de sessiele serrated adenomen/poliepen incompleet wordt verwijderd. De werkgroep is van mening dat bovenstaande bevindingen pleiten voor een surveillance coloscopie na de verwijdering van serrated poliepen.

In de AGA en Australische richtlijn wordt er na verwijdering van sessiel serrated adenomen/poliepen en traditionele serrated adenomen een surveillance coloscopie geadviseerd omdat deze soorten serrated poliepen als voornaamste voorloper laesies worden gezien van serrated pathway CRCs (18,24). Personen met (proximale) hyperplastische poliepen krijgen dus geen advies tot surveillance in deze richtlijnen. Er bestaat echter een grote mate van inter- en -

intraobserver variabiliteit onder pathologen in het diagnosticeren van de verschillende soorten serrated poliepen (25–27). De werkgroep is daarom van mening dat het op dit moment niet mogelijk is om personen met hyperplastische poliepen, sessiele serrated adenomen en traditionele serrated adenomen betrouwbaar van elkaar te onderscheiden. Om te voorkomen dat personen met sessiele serrated adenomen geen surveillance advies krijgen omdat deze poliepen door de patholoog worden gediagnosticeerd als hyperplastische poliepen (en visa versa), adviseert de werkgroep om surveillance aanbevelingen te baseren op serrated poliepen als één histologische entiteit. Dit beleid wordt gevoerd in afwachting van een betrouwbaar classificatie systeem. Het is wel van belang dat pathologen verder getraind worden in de differentiatie van deze poliepen en dat de classificatie van de poliep vermeld wordt in het PA-verslag.

Ter voorkoming dat patiënten met kleine hyperplastische poliepen een surveillance advies krijgen, zullen alleen serrated poliepen ≥ 10 mm worden opgenomen in de scoretabel. Verschillende studies tonen namelijk aan dat sessiele serrated adenomen/poliepen vaak groter zijn dan hyperplastische poliepen (4,5,28–31) Daarnaast worden serrated adenomen/poliepen ≥ 10 mm vaker incompleet verwijderd (32). Naar analogie van de discussie met conventionele adenomen en gezien het ontbreken van voldoende bewijs wordt de factor dysplasie vooralsnog niet meegewogen als risicofactor.

Tabel 4.1: Score tabel voor aanwezigheid van adenoomkenmerken en serrated poliepen*

Poliepkenmerken	<i>Waarde</i>	<i>Score</i>
Aantal adenomen	0 - 1	0
	2 - 4	1
	≥ 5	2
Aanwezigheid van minstens één adenoom ≥ 10 mm en/of één serrated poliep** ≥ 10 mm	Nee Ja	0 1
Aanwezigheid van minstens één vilieus adenoom***	Nee Ja	0 1
Aanwezigheid van minstens één proximale adenoom	Nee ja	0 1
Totaal score		

* Een patiënt met 5 proximale serrated poliepen waarvan 2 ≥ 10 mm voldoet aan de WHO criteria van het serrated polyposis syndroom.

** serrated poliepen omvatten; hyperplastische poliepen, sessiele serrated poliepen/adenomen en traditionele serrated adenomen

*** $\geq 75\%$ vilieus (33)

4.4 Aanbevelingen

Surveillance wordt geadviseerd na verwijdering van serrated poliepen $\geq 10\text{mm}$.	Sterk
---	-------

4.5 Indicatoren

- Percentage patiënten met een serrated poliep $\geq 10\text{ mm}$ met een surveillance coloscopie

4.6 Referenties

1. CBO. Follow up na poliepectomie herziene richtlijn: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2002.
2. Samenvatting richtlijn Follow-up na poliepectomie: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen 2008.
3. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol.* 2009;62(6):516-8.
4. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VLJ, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1400-7.
5. Buda A, De Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazza R, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3:e6.
6. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1315-29.
7. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2088-100.
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(3):837-45.
9. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum pathol.* 2011;42(1):1-10.
10. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1700-5.
11. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1189-95.
12. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1497-502.
13. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1218-24.

14. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, Wang Z, Albert PS, Marcus PM, et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):192–7.
15. Huang EH, Whelan RL, Gleason NR, Maeda JS, Terry MB, Lee SW, et al. Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps. *Surg endosc*. 2001;15(7):646–8.
16. Lu F-I, Van Niekerk DW, Owen D, Tha SPL, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):927–34.
17. Salaria SN, Streppel MM, Lee LA, Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Sessile serrated adenomas: high-risk lesions? *Hum pathol*. 2012;43(11):1808–14.
18. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844–57.
19. Cancer Council Australia Colonoscopy Surveillance Working Party. Clinical Practice Guidelines for Surveillance Colonoscopy – in adenoma follow-up; following curative resection of colorectal cancer; and for cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Cancer Council Australia, Sydney 2011.
20. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666–89.
21. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):42–6.
22. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2656–64.
23. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Tytgat KM, Dees J, Mathus-Vliegen EM, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastroint endosc*. 2013;77(4):61-23.
24. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, Van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut*. 2010;59(9):1222–5.
25. Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, Muzikansky A, Deshpande V, Lauwers GY, et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(1):30–5.
26. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, O'Brien MJ, Goldblum JR, Rex DK. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol*. 2009;15(30):3767–70.

27. Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, Doğusoy GB, Driessen A, Dursun A, et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch.* 2012;461(5):495–504.
28. Lee SK, Chang HJ, Kim T Il, Kim WH, Park CK, Chang DK, et al. Clinicopathologic findings of colorectal traditional and sessile serrated adenomas in Korea: a multicenter study. *Digestion.* 2008;77(3-4):178–83.
29. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology.* 2005;47(1):32–40.
30. Gurudu SR, Heigh RI, De Petris G, Heigh EG, Leighton JA, Pasha SF, et al. Sessile serrated adenomas: demographic, endoscopic and pathological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3402–5.
31. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization; 2010;(3).
32. Teriaky A, Driman DK, Chande N. Outcomes of a 5-year follow-up of patients with sessile serrated adenomas. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):178–83.
33. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):349–59.

4.7 Gebruikte literatuur

Pubmed en de Cochrane Library werden gebruikt voor een elektronische systematische zoekopdracht. Artikelen gepubliceerd in de Engelse taal na 1 januari 2000 werden geanalyseerd. Een selectie werd gemaakt op basis van de inhoud van het abstract. Literatuurlijsten van de geïncludeerde studies evenals reviews werden doorzocht op relevante artikelen die waren gemist tijdens initiële zoekopdracht. Een artikel werd als relevant beschouwd als deze informatie bevatte over het metachrone risico op serrated poliepen, adenomen, hoog-risico adenomen of CRC, na verwijdering van serrated poliepen bij de index coloscopie.

De volgende woorden werden gebruikt voor de zoekopdracht: (hyperplastic polyp AND follow up) OR (serrated AND follow up)

4.8 Samenvatting van de literatuur

Auteur Publicatie jaar	Studie design	Methode	Individue	Uitkomst	Resultaten	Conclusie en niveau van bewijskracht
1) Salaria et al. Human Pathology 2012 (17)	Case-control	Pt met SSA/Ps vergeleken met pt met adenomen (2002-2004).	93 pt met SSA/Ps (63 jaar, 54% man). 43 pt ondergingen een FU CNS. 92 pt met adenomen (67 jaar, 57% man). 66 pt ondergingen een FU CNS	Gedetecteerde poliepen tijdens FU	<p>SSA/P groep n=43 Gemiddeld FU interval 2.7 jaar</p> <p>Poliep 97%, CRC 2.3%, HGD 2.3% SSA/Ps 51% Adenoom 37% HP 42%</p> <p>Adenoom groep n=66 Gemiddeld FU interval 3.1 jaar</p> <p>Poliep 96% CRC 0% HGD 0% SSA/Ps 3% Adenoom 80% HP 18%</p>	SSA/Ps werden meer gedetecteerd in de SSA/P groep, terwijl adenomen meer gedetecteerd werden in de adenoom groep Bewijskracht: Laag
2) Teriaky A. Scand J Gastroenterol 2012 (34)	Retrospectief, observatieel	Pt met SSA/Ps gediagnosticeerd in 2005 werden geïdentificeerd. Informatie over een FU periode van 5 jaar werd geanalyseerd.	23 SSA/P pt (66 jaar, 58% man). 22 pt ondergingen een FU CNS.	Gedetecteerde poliepen tijdens FU	<p>5 jaar FU periode n=22 Gemiddeld aantal CNS 2.2 Gemiddeld interval tussen CNS: 17 maanden CRC in 1 pt (5%) 20 adenomen, inclusief 2 HGD, gedetecteerd in een onbekend aantal pt. 21 SSA/Ps, inclusief 2 met LGD and 1 met HGD gedetecteerd in 11 pt (50%) 2 TSAs/TVA, inclusief 1 HGD, gedetecteerd in een onbekend aantal pt 17 HPs, gedetecteerd in onbekend aantal pt</p>	50% van de pt met SSA/Ps tijdens baseline CNS bezitten SSA/Ps tijdens FU CNS Bewijskracht: Zeer laag
3) Schreiner et al. Gastroenterolog y 2010 (12)	Prospectief, observatieel	FU resultaten van pt die een screening CNS ondergingen tussen 1994-1997 werden geanalyseerd HP en SSA/Ps werden gedefinieerd als non-dysplastische serrated poliepen (ND-SP)	3121 asymptomatische pt (97% man, leeftijd 50-75 jaar) 1371 pt ondergingen een FU CNS	Gedetecteerde adenomen tijdens FU	<p>FU 5.5 jaar na baseline CNS</p> <p>In de afwezigheid van adenomen zijn proximale ND-SP geassocieerd met een verhoogd risico op adenomen tijdens surveillance (OR 3.14 95% CI 1.59-6.20). Deze associatie werd niet aangetoond voor advanced adenomen (OR 2.09 95% CI 0.44- 9,87). Pt met adenomen en proximale ND-SP bleken geen verhoogd risico op adenomen (OR 0.96 95% CI 0.57-1.63) of advanced adenomen (OR 1.23 95% CI 0.46-3.28) te hebben in vergelijking met patiënten met alleen adenomen.</p>	Pt zonder adenomen, maar met een proximale ND-SP hebben een verhoogd risico op adenomen tijdens surveillance. Het risico op advanced adenomen was niet verhoogd. Bewijskracht: Laag

<p>4) Lu et al. Am J Surg Path 2010 (16)</p>	<p>Case-control</p>	<p>HPs gediagnosticeerd tussen 1980 en 2001 werden opnieuw beoordeeld. FU informatie van pt die een SSA/Ps bleken te hebben werd vergeleken met pt met HPs en adenomen.</p>	<p>55 pt met SSA/Ps (63 jaar, 56% man). 40 pt ondergingen een FU CNS. 55 pt met HPs en 55 pt met adenomen met dezelfde leeftijd en geslacht.</p>	<p>Gedetecteerde hooggradige laesies (HGD of CRC) tijdens FU.</p>	<p>SSA/P groep: 15% van pt ontwikkelde hooggradige laesies. FU tijd: 8.3 jaar HP groep: 3.6% van pt ontwikkelde hooggradige laesies. FU tijd 2.8 jaar Adenomen groep: 5.5% van pt ontwikkelde hooggradige laesies. FU time 3.2 jaar</p>		<p>15% van de SSA/P pt ontwikkelde hooggradige laesies na een FU van 8.3 jaar. Bewijskracht: Laag</p>	
<p>5) Laiyemo et al. Clinical Gastroenterol and Hepatol 2009 (14)</p>	<p>Retrospectief, observatieel</p>	<p>Diagnose en baseline CNS (binnen 1 jaar) werden gedefinieerd als baseline CNS. Informatie van pt die een FU CNS ondergingen werd geanalyseerd.</p>	<p>1637 pt: allen gediagnosticeerd met adenomen 6 maanden voor baseline CNS (61 jaar, 64% man)</p>	<p>Gedetecteerde adenomen en advanced adenomen tijdens FU</p>	<p>FU binnen 3 jaar Geen associatie tussen de baseline HPs en adenomen (OR 1.19 95% CI 0.94-1.15) of advanced adenomen (OR 1.25 95% CI 0.78- 2.03 tijdens FU Geen associatie tussen proximale (OR 1.01 95% CI 0.69-1.48) of distale HPs (OR 1.26 95% CI 0.96-1.65) en adenomen tijdens FU</p>		<p>Pt met adenomen en HPs hebben geen verhoogd risico hebben op adenomen tijdens FU vergeleken met pt met enkel adenomen Bewijskracht: Laag</p>	
<p>6) Imperiale et al. NEJM 2008 (13)</p>	<p>Observationeel</p>	<p>FU informatie van patiënten die tussen 1995 en 2000 een baseline coloscopie ondergingen werd geanalyseerd.</p>	<p>199 pt met HPs tijdens baseline CNS (57 jaar, 64% male) 1057 pt zonder poliepen tijdens baseline CNS (57 jaar, 55% male)</p>	<p>Gedetecteerde adenomen en advanced adenomen tijdens FU</p>	<p>HP groep FU 4.7 jaar Adenoom 24% Advanced adenoom 2%</p>	<p>Geen poliepen FU 5.4 jaar Adenoom 15% Advanced adenoom 1%</p>	<p>OR: 2.0 (95% CI 1.6-2.7) OR: 1.80 (95% CI 0.6- 5.7)</p>	<p>Pt met HPs hebben een verhoogd risico op adenomen tijdens FU. Het risico op advanced adenomen was niet verhoogd. Bewijskracht: Laag</p>

7) Lazarus et al. Am J Clin Pathol 2005 (35) ¹¹	Retrospectief, observatieel	Poliepen gediagnosticeerd tussen 1978 and 1982 werden opnieuw bekeken. Informatie van pt die een FU CNS ondergingen werd geanalyseerd.	239 pt 56 HP pt (51 jaar, 55% man) 38 SA pt (56 jaar, 61% man) 7 mHP pt (60 jaar, 57% man) 119 TA pt (57 jaar, 63% man) 19 TVA pt (62 jaar, 53% man)	Associatie tussen baseline en follow-up poliepen	FU 94 maanden HP groep: 93% van de poliepen tijdens FU waren HPs SA groep: 70% van de poliepen tijdens FU waren SAs TA groep: 70% of van de poliepen tijdens FU waren adenomen	Het type poliep gedetecteerd tijdens baseline CNS correleert met het type laesie gedetecteerd tijdens FU. Bewijskracht: Laag
8) Huang et al. Surg Endo 2001 (15)	Retrospectief, observatieel	Pt met HPs en pt zonder poliepen (controles) werden geïdentificeerd Informatie van pt die een FU CNS ondergingen werd geanalyseerd	43 HP pt (leeftijd onbekend, 69% man) 362 controles (leeftijd onbekend, 48% man)	Gedetecteerde adenomen tijdens FU	FU 4.3 jaar Adenomen werden gedetecteerd in 43% van de patiënten met HPs in vergelijking met 21% van de patiënten zonder poliepen (RR 2.0 95% CI 1.2-3.4)	Pt met HPs hebben een verhoogd risico op adenomen tijdens FU. Bewijskracht: Laag

Afkortingen:

Pt: patiënten, FU: follow-up, CNS: colonoscopie, CRC: colorectaal carcinoom, LGD: laaggradige dysplasie, HGD: hooggradige dysplasie, HP: hyperplastische poliep, mHP: microvasculair hyperplastische poliep, SSA/P: sessiele serrated adenoom/poliep, TSA: traditioneel serrated adenoom, TVA: tubulovilleus adenoom, OR: odds ratio, RR: relatieve risico

HOOFDSTUK 5 - Beëindiging van coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen

Uitgangsvraag: Wanneer dient coloscopie surveillance na verwijdering van adenomen en/of serrated poliepen beëindigd te worden?

5.1 Inleiding

In de CBO richtlijn "Follow-up na Poliepectomie" uit 2002 werd terecht opgemerkt dat het niet verantwoord is op heel hoge leeftijd nog met controle coloscopie door te gaan.(1) Er is aanzienlijk bewijs dat het risico op complicaties van coloscopie toeneemt met de leeftijd.(2-3) Bovendien is het onwaarschijnlijk dat een adenoompatiënt baat heeft van een coloscopie op oude leeftijd gezien de tijd (geschat op meer dan 10 jaar) die een adenoom nodig heeft om zich tot letaal carcinoom te ontwikkelen. De aanbeveling in de CBO richtlijn was daarom om surveillance te beëindigen op de leeftijd van 65 jaar bij patiënten die cumulatief slechts 1 adenoom hadden, en op de leeftijd van 75 jaar bij patiënten met cumulatief 2 adenomen. Bij patiënten met cumulatief minstens 3 adenomen werd aanbevolen de surveillance te vervolgen zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt. De CBO richtlijn in Nederland was een van de eerste richtlijnen voor coloscopie surveillance na adenomen die een criterium had voor beëindiging van surveillance. Aan de andere kant neemt het risico op het ontwikkelen van nieuwe adenomen (4-6) en interval carcinomen (7) toe met de leeftijd. Bij het opstellen van een stopleeftijd voor coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen, is het dus belangrijk een afweging te maken tussen dit verhoogde CRC risico enerzijds en de grotere kans op nadelige gevolgen en lagere levensverwachting anderzijds.

Met de invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland in 2013 is er een belangrijk alternatief gekomen voor coloscopie surveillance voor patiënten met laag-risico adenomen. In de meest recente richtlijn uit de Verenigde Staten (8) en Groot-Brittannië (9) wordt coloscopie surveillance niet langer nodig geacht voor patiënten met 1-2 kleine adenomen. Deze patiënten zouden 10 jaar na hun laatste coloscopie kunnen terugkeren naar het bevolkingsonderzoek, mits zij op dat moment nog binnen de doelgroep vallen. Met de invoering van het bevolkingsonderzoek in Nederland dient zich dus een belangrijke nieuwe mogelijkheid aan om coloscopie surveillance na adenomen voortijdig te beëindigen. In Nederland krijgen mensen een oproep voor het bevolkingsonderzoek darmkanker tot de leeftijd van 75 jaar.

5.2 Samenvatting van de literatuur

Beëindiging van coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen – op basis van leeftijd

Studies naar leeftijd om coloscopie surveillance te beëindigen

Er is 1 overzichtsartikel die systematisch de invloed van leeftijd op de nadelige gevolgen en voordelen van darmkanker screening en surveillance in kaart heeft gebracht. De conclusies van dit overzichtsartikel zijn dat de beslissing om wel of geen screening of surveillance aan een oudere patiënt aan te bieden gebaseerd moet worden op een geïndividualiseerde inschatting van de voor- en nadelen van de test. Hierbij moet rekening gehouden worden met leeftijdsafhankelijke comorbiditeiten, kans op complicaties, verslechtering van de darmvoorbereiding en bereik van de coloscopie.

In Nederland zijn twee kosteneffectiviteitsberekeningen gedaan om de optimale leeftijd voor beëindiging van coloscopie surveillance te berekenen: voor de CBO richtlijn met het model-Geul (1) en voor de Surveillance After Polypectomy (SAP) studie (10) met het MISCAN model. De berekeningen met het model-Geul baseerden zich alleen op de multipliciteit van adenomen en gaven aanleiding tot de CBO aanbeveling van een stopleeftijd van 65 jaar voor patiënten met cumulatief 1 adenoom en 75 jaar voor patiënten met cumulatief 2 adenomen.(1) Bij patiënten met cumulatief minstens 3 adenomen werd aanbevolen de surveillance te vervolgen zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt. In de SAP studie zijn naast de multipliciteit van adenomen ook grootte, villos aspect, en locatie van de gevonden adenomen meegenomen.(6) Op basis van het hebben van (combinaties van) deze factoren krijgen patiënten met adenomen een risicoscore van 0 tot 5 toegewezen. De optimale stopleeftijd van coloscopie surveillance was 75 jaar voor patiënten met een score van maximaal 1, 80 jaar voor patiënten met een score van 2 en 85 jaar voor scores van 3 en hoger. In deze analyse is geen rekening gehouden met comorbiditeit.

Internationale aanbevelingen voor leeftijd om coloscopie surveillance te beëindigen

De belangrijkste referentie-richtlijnen voor de Nederlandse richtlijn voor coloscopie surveillance na adenomen zijn die uit de Verenigde Staten,(8) Groot-Brittannië (9) en Australië.(11) De richtlijn uit de Verenigde Staten doet geen expliciete aanbevelingen voor de optimale leeftijd om coloscopie surveillance te beëindigen. De uiteindelijke beslissing om surveillance te beëindigen zou geïndividualiseerd moeten worden op basis van een inschatting van voordelen, risico's en comorbiditeit. De richtlijn suggereert dat surveillance van adenoompatiënten gecontinueerd zou moeten worden tussen 75 en 85 jaar omdat adenoompatiënten een hoger risico hebben dan de gemiddelde populatie voor wie een stopleeftijd van 75 jaar wordt aanbevolen.(12) Voor patiënten met hoog-risico adenomen zou coloscopie surveillance zelfs na leeftijd 85 voortgezet kunnen worden, zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt.

De richtlijnen in Groot-Brittannië (9) en Australië (11) bevelen beiden aan om surveillance in ieder geval te continueren tot een leeftijd van 75 jaar, gebaseerd op de notie dat de progressie van adenoom tot carcinoom ongeveer 10-20 jaar duurt, vergelijkbaar met de leeftijdsverwachting van iemand van 75 jaar.(13) Na de leeftijd van 75 jaar zou coloscopie surveillance voortgezet kunnen worden afhankelijk van darmkankerrisico en comorbiditeit van de adenoompatiënt. (9) Beide richtlijnen geven aan dat surveillance na 75 jaar voor de meerderheid van de patiënten geen voordelen heeft.

Beëindiging van coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen – op basis van laag-risico bevindingen

Studies naar beëindigen van surveillance op basis van coloscopie bevindingen

Er zijn slechts drie cohort studies beschikbaar die patiënten over meerdere coloscopie surveillance rondes hebben gevolgd.(14-16) In al die drie studies onderging slechts een zeer beperkt deel van de populatie met adenomen meer dan 1 surveillance coloscopie. De uitkomsten van deze studies suggereren dat patiënten met laag-risico adenomen bij de index-coloscopie en geen adenomen bij eerste surveillance, een laag risico hebben op adenomen bij tweede surveillance coloscopie. Hoog-risico adenomen bij index-coloscopie en eerste surveillance coloscopie waren beide onafhankelijke voorspellers voor het hebben van hoog-risico adenomen bij tweede surveillance coloscopie. De kans op nieuwe hoog-risico adenomen in patiënten die hoog-risico adenomen bij index-coloscopie hadden, neemt af met iedere surveillance coloscopie zonder adenomen of met alleen laag-risico adenomen. De drie beschikbare studies hebben echter onvoldoende follow-up duur om uitspraken te doen over het aantal negatieve surveillance coloscopieën dat voldoende is om het risico van een patiënt met hoog-risico adenomen bij index-coloscopie af te laten nemen en om eventueel niet langer surveillance te hoeven ondergaan.

Internationale aanbevelingen voor beëindiging van surveillance op basis van coloscopie bevindingen

De coloscopie surveillance richtlijnen in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië en Australië bevelen allen aan om niet alleen naar de bevindingen van de laatste surveillance coloscopie te kijken om het surveillance interval te bepalen. De Australische richtlijn gaat daarin het verst, door aan te geven dat het verstandig kan zijn om wanneer ooit een hoog-risico adenoom gevonden is een kort surveillance interval te blijven handhaven. De richtlijn in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië staan beiden een verlenging van het interval toe als na een hoog-risico adenoom bij een volgende coloscopie geen of alleen laag-risico adenomen gevonden worden. Bij twee negatieve surveillance onderzoeken wordt coloscopie surveillance in Groot-Brittannië beëindigd. In de Verenigde Staten worden geen aanbevelingen gedaan voor beëindiging van surveillance na hoog-risico adenomen.

5.3 Conclusies

Moderate	Metachrone adenomen en interval carcinomen nemen beiden toe met leeftijd. <i>Martinez et al. Gastroenterology. 2009</i> <i>Sanduleanu et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012</i>
Moderate	Comorbiditeit, risico op complicaties van coloscopie, slechte darmvoorbereiding en inadequaat bereik van coloscopie zijn factoren die toenemen met de leeftijd van de patiënt. <i>Day et al. Am J Gastroenterol. 2011</i>
Moderate	Patiënten met laag-risico adenomen bij index-coloscopie en geen adenomen bij eerste surveillance hebben een laag risico op adenomen bij tweede surveillance coloscopie. <i>Pinsky et al. Gastroenterol Hepatol. 2009</i> <i>Laiyemo et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009</i> <i>Robertson et al. Ann Intern Med. 2009</i>
Moderate	Hoog-risico adenomen bij index-coloscopie en eerste surveillance coloscopie zijn beide onafhankelijke voorspellers voor het hebben van hoog-risico adenomen bij tweede surveillance coloscopie. <i>Pinsky et al. Gastroenterol Hepatol. 2009</i> <i>Laiyemo et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009</i> <i>Robertson et al. Ann Intern Med. 2009</i>

5.4 Overwegingen

Er bestaat grote heterogeniteit in de gezondheid van oudere individuen. Deze richtlijn sluit zich daarom ook aan bij de internationale richtlijnen dat de beslissing om surveillance voort te zetten of te beëindigen niet alleen op basis van leeftijd, maar juist ook op basis van eventuele comorbiditeiten en patiëntvoorkeuren genomen moet worden. De werkgroep vindt het echter ook belangrijk om behandelend artsen een leidraad te bieden wanneer coloscopie surveillance na adenomen voor de meerderheid van patiënten beëindigd kan worden. De werkgroep heeft besloten om wat betreft de stopleeftijd voor surveillance aan te sluiten bij het voorgenomen bevolkingsonderzoek naar darmkanker en de internationale richtlijnen die allen een stopleeftijd van 75 jaar adviseren. Van deze stopleeftijd kan worden afgeweken afhankelijk van de bevindingen bij de laatste coloscopie en indien de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt.

Wat betreft beëindiging van surveillance op basis van bevindingen bij coloscopie, sluiten we grotendeels aan bij bestaande internationale richtlijnen. Net als de Engelse richtlijn, kent onderhavige richtlijn drie groepen adenoompatiënten: laag-risico, intermediair-risico en hoog-risico. De definitie van deze groepen wijkt af van die van de Engelse en de rationale hiervoor staat beschreven in hoofdstukken 3 en 4. Laag-risico patiënten, d.w.z. patiënten met een score

van 0 bij index-coloscopie (tabel 3.4), kunnen na 10 jaar terugkeren naar het bevolkingsonderzoek indien nog van toepassing. Wat betreft intermediair-risico patiënten, d.w.z. patiënten met een score van 1 of 2 bij index-coloscopie (tabel 3.4), sluiten we aan bij de richtlijn in Groot-Brittannië. Surveillance bij deze patiënten kan gestaakt worden na twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën. Wat betreft hoog-risico patiënten, d.w.z. patiënten die ooit een score van 3 of hoger hebben gehad bij coloscopie, sluiten we aan bij de conclusie in de Amerikaanse richtlijn dat er onvoldoende bewijs is om surveillance in deze groep te beëindigen. Het surveillance-interval kan in deze groep wel verlengd worden op basis van opeenvolgende negatieve of laag-risico bevindingen (zie hoofdstuk 3).

5.5 Aanbevelingen

Patiënten met alleen laag-risico adenomen bij index-coloscopie (score 0, tabel 3.2 en 3.4) behoeven geen surveillance coloscopie. Deze patiënten kunnen na 10 jaar, mits nog van toepassing, terugkeren naar het bevolkingsonderzoek.	Sterk
Bij patiënten met ten hoogste intermediair-risico adenomen bij wie nooit hoog-risico adenomen gevonden zijn (score 1-2, tabel 3.2 en 3.4), kan surveillance worden gestaakt na twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën.	Sterk
In alle andere gevallen kan surveillance worden voortgezet tot een maximum leeftijd van 75 jaar, tenzij de wensen en vitaliteit van de patiënt een andere stopleeftijd rechtvaardigen.	Zwak

5.6 Indicatoren

- Percentage laag-risico patiënten met een surveillance coloscopie.
- Percentage intermediair-risico patiënten met een surveillance coloscopie na twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën.
- Percentage adenoom patiënten met een surveillance coloscopie na leeftijd 75.

5.7 Gebruikte literatuur

Voor de onderbouwing van de aanbevelingen van dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van recente richtlijnen voor surveillance na adenomen en/of serrated poliepen in de Verenigde Staten,(8) Groot-Brittannië (9) en Australië (11) en bijbehorende referenties. Daarnaast is de literatuur aangevuld met uitkomsten van de Nederlandse SAP studie (Surveillance After Polypectomy studie).

5.8 Evidence tabel

Internationale richtlijn	Aanbeveling voor beëindiging van surveillance op basis van coloscopie bevindingen	Aanbeveling voor beëindiging van surveillance op basis van leeftijd
Verenigde Staten, 2012 (8)	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance kan gestaakt worden in patiënten met laag-risico adenomen bij index-coloscopie en een negatieve surveillance coloscopie. • Er is onvoldoende bewijs om een moment aan te bevelen waarop surveillance in patiënten met hoog-risico adenomen gestaakt kan worden. 	<ul style="list-style-type: none"> • De keuze om surveillance voort te zetten of te beëindigen moet geïndividualiseerd worden op basis van een overweging van voordelen, risico en complicaties.
Groot-Brittannië, 2010 (9)	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met 1 of 2 kleine adenomen hoeven geen surveillance aangeboden te krijgen. • Patiënten met 3-4 kleine adenomen of tenminste 1 grote moeten iedere 3 jaar surveillance ondergaan tot twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten kan surveillance aangeboden worden tot een leeftijd van 75 jaar en daarna voortgezet worden afhankelijk van het relatieve kankerrisico en comorbiditeit.
Australië, 2011 (11)	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance kan gestaakt worden bij patiënten met laag-risico adenomen bij index-coloscopie en een negatieve surveillance coloscopie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance kan beëindigd worden na leeftijd 75 jaar.

5.9 Referenties

1. Nagengast FM, Kaandorp CJE, van Ballegooijen M, Bellaar Spruyt J, Boer R, Faro LMC, et al. Follow-up na Poliepectomie - Herziene Richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
2. Ko CW, Riffle S, Michaels L, Morris C, Holub J, Shapiro JA, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:166-73.
3. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150:849-57.
4. de Jonge V, Sint Nicolaas J, van Leerdam ME, Kuipers EJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Systematic literature review and pooled analyses of risk factors for finding adenomas at surveillance colonoscopy. *Endoscopy* 2011;43:560-72.
5. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology.* 2009;136:832-41.
6. van Heijningen EMB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, ter Borg F, et al. Adenoma and Colonoscopy Characteristics Associated with Recurrent Colorectal Neoplasia, Based on a Large, Community-Based Study. *Gastroenterology* 2013;144(7):1410-8.
7. Sanduleanu S, Masclee AM, Meijer GA. Interval cancers after colonoscopy-insights and recommendations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:550-4.
8. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143:844-57.
9. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59:666-89.
10. van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, van Hees F, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Ballegooijen M. Richtlijn 'Surveillance na Poliepectomie'. Voorstel nieuwe surveillance richtlijn voor adenoopatiënten - ter update van de CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie' (2002). Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus MC; 2012.
11. Cancer Council Australia Colonoscopy Surveillance Working Party. Clinical Practice Guidelines for Surveillance Colonoscopy – in adenoma follow-up; following curative resection of colorectal cancer; and for cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Cancer Council Australia, Sydney 2011.
12. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:627-37.

13. Atkin WS, Saunders B; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51:V6-9.
14. Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, Lanza E, Cross AJ, Schatzkin A, et al. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:562-7.
15. Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, Church T, Yokochi LA, Doria-Rose VP, et al. The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:86-92.
16. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, Haile RW, Sandler RS, Greenberg ER, et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Ann Intern Med*. 2009;151:103-9.

HOOFDSTUK 6 - Coloscopie surveillance na CRC

Uitgangsvragen:

Is een surveillance coloscopie geïndiceerd na curatieve resectie voor CRC ?

Wat is het optimale interval voor surveillance coloscopie ?

6.1 Inleiding

Patiënten die een colonresectie hebben ondergaan vanwege CRC hebben een verhoogd risico op een tweede metachrone tumor. Het doel van post CRC surveillance na curatieve resectie is het verwijderen van premaligne laesies om metachrone CRC te voorkomen.

De huidige CBO richtlijn 'Coloncarcinoom' uit 2008 adviseert een controle coloscopie twee tot drie jaar na operatie voor CRC en daarna volgens richtlijn 'Follow-up na poliepectomie'.(1-2) Er is aangetoond dat endoscopische poliepectomie de incidentie van CRC reduceert.(3-5)

6.2 Update van de literatuur

Recente literatuur suggereert dat een intensief follow-up schema na curatieve resectie van CRC de overleving verbetert. Drie systematische reviews (6-8) laten een verbeterde 5-jaars overleving zien met een absolute mortaliteitsreductie van 9-13% ten gunste van de intensieve follow-up. Het betreft hier echter wel onderzoek waarbij gekeken is naar het *volledige* follow-up schema (combinaties van beeldvorming, CEA en endoscopisch onderzoek). Er is in deze reviews niet separaat gekeken naar de toegevoegde waarde van endoscopisch onderzoek.

Verschillende gerandomiseerde studies hebben intensieve follow-up en minimale of geen follow-up vergeleken.(9-12) In deze studies werd ook gekeken naar het volledige follow-up schema met verschillende combinaties van onderzoeken (beeldvorming, CEA en endoscopisch onderzoek). Daarnaast was het surveillance-interval zodanig heterogeen (geen tot drie maandelijks) dat deze moeilijk vergelijkbaar zijn. Het is onduidelijk wat de specifieke bijdrage van surveillance coloscopie in deze follow-up schema's is.

Er is maar één prospectief gerandomiseerde studie gepubliceerd waarbij coloscopie schema's na resectie voor CRC zijn vergeleken en alle andere aanvullende onderzoeken (CEA en beeldvorming) hetzelfde zijn. In dit onderzoek werd intensieve surveillance coloscopie (elke 3 maanden gedurende het eerste jaar en elke 6 maanden het tweede jaar, daarna jaarlijks) vergeleken met standaard (de peri-operatieve coloscopie tot uiterlijk 6 maanden na het CRC en verder na 30 maanden en 60 maanden). In dit onderzoek, waarbij zowel colon- als rectumcarcinomen werden geïnccludeerd, werd geen betere overleving gezien in de intensieve surveillance groep.(13) Een belangrijke lopende prospectieve trial (GILDA trial Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata) waarbij het coloscopie surveillance interval wordt vergeleken,

is nog niet afgerond. In deze studie wordt jaarlijkse coloscopie vergeleken met coloscopie één jaar en vier jaar postoperatief.(13)

De incidentie van een metachroon CRC na eerdere colonresectie voor CRC varieert sterk in de literatuur van 0.6 tot 9%. (15,16) In een recente Nederlands retrospectief onderzoek, bij patiënten die een colonresectie voor CRC ondergingen, bleek het risico op metachrone tumoren 2.5%.(17) Zowel de aanwezigheid van synchroon CRC als synchrone poliepen ten tijde van de diagnose CRC worden beschreven als risicofactoren voor het ontwikkelen van een metachroon CRC.(16, 18-19) Anderzijds werd in een onderzoek met 10.000 patiënten, waarvan gegevens uit een kankerregistratie database gezocht werden, geen patiënten of tumor karakteristieken gevonden die konden voorspellen welke patiënten een metachroon CRC zouden ontwikkelen.(15)

Het hoogste risico op een metachroon CRC wordt gezien gedurende de eerste twee tot drie jaar na diagnose van CRC.(16,20,21) In de recente Nederlandse studie van Mulder et al. werd bij patiënten met een CRC een cumulatieve incidentie van metachroon CRC gevonden van 1.1% na 3 jaar. Dit is 1.4 keer zo hoog als de incidentie in de algemene bevolking (SIR van 1.4 (95% CI 1.1-1.8)). In een literatuuroverzicht zoals samengesteld voor de Amerikaanse richtlijn worden studies over metachrone tumoren samengevat.(20) In de samenvatting van 23 studies met in totaal 9.000 patiënten werd berekend dat er uiteindelijk 157 coloscopieën nodig zijn om 1 metachrone tumor op te sporen. De incidentie voor een metachroon CRC binnen twee jaar na resectie was 0.7%. De relatief hoge incidentie van metachrone CRC's binnen twee jaar na resectie suggereert dat er bij deze CRC's sprake is van een andere (sneller verlopende) tumorbiologie ofwel van gemiste *synchrone* tumoren (in plaats van metachrone tumoren).(16,20)

De verschillende internationale richtlijnen voor surveillance na CRC geven eenduidig aan dat een follow-up coloscopie na operatie voor CRC geïndiceerd is. De termijn van surveillance in de internationale richtlijnen is echter uiteenlopend voor zowel de eerste postoperatieve coloscopie als de daarop volgende surveillance coloscopieën (zie tabel 6.1).

Tabel 6.1: Overzicht van de internationale richtlijnen voor surveillance na CRC.

Richtlijn	jaartal	coloscopie	interval vervolg coloscopie*
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (22)	2005	3 jaar	5 jaar
American Cancer Society (ACS) (20)	2006	1 jaar	3 jaar daarna 5 jaar
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (23)	2009	1 jaar	3 jaar daarna 5 jaar
British Society of Gastroenterology (BSG) (24)	2010	5 jaar	5 jaar
European Society of Medical Oncology (ESMO) (25)	2010	1 jaar	3-5 jaar
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (26)	2011	1 jaar	5 jaar
Cancer Care Ontario (CCO) (27)	2012	1 jaar	5 jaar
Cancer Council Australia (CCA) (28)	2012	1 jaar	5 jaar

*indien bij laatste coloscopie geen adenomen.

De afgesproken follow-up schema's na resectie van CRC worden in de dagelijkse praktijk echter wisselend uitgevoerd, waarbij er zowel overgebruik als ondergebruik wordt gerapporteerd. (29,30)

Een kosteneffectiviteitsanalyse uit 2009 laat zien dat follow-up coloscopie 1 jaar na resectie van CRC een kosteneffectieve strategie is.(31)

6.3 Conclusies

moderate	<p>Het is aannemelijk dat intensieve surveillance de mortaliteit van patiënten na resectie voor CRC reduceert. Het is onduidelijk wat de specifieke bijdrage van surveillance coloscopie hieraan is.</p> <p>Renehan et al. BMJ. 2002 Figueredo et al. BMC Cancer. 2003 Jeffery et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007</p>
moderate	<p>De relatief hoge incidentie van metachrone CRC wordt vooral gezien in de eerste twee tot drie jaar na resectie voor CRC.</p> <p>Rex et al. Gastroenterology. 2006 Bouvier et al. Eur J Cancer. 2008 Mulder et al. Dis Colon Rectum. 2012</p>

6.4 Overwegingen

In de huidige richtlijn CRC uit 2008 wordt de eerste coloscopie surveillance geadviseerd na een termijn van twee tot drie jaar na resectie van CRC. Sinds het uitkomen van deze richtlijn zijn er echter nieuwe gegevens over metachrone CRC's na colonresectie gepubliceerd. De hoge incidentie wordt vooral gezien in de eerste twee tot drie jaar en dit is een goede reden om de eerste coloscopie surveillance te vervroegen naar 1 jaar na resectie. Dit advies sluit tevens aan bij internationale richtlijnen. Het is van belang de opbrengst van deze coloscopie 1 jaar na resectie prospectief te evalueren.

Voor patiënten met een stenoserende tumor, waarbij drie maanden postoperatief nog een totale coloscopie wordt verricht, hoeft de coloscopie niet herhaald te worden 1 jaar na resectie. Indien bij deze groep preoperatief (na de coloscopie met stenoserende tumor) een virtuele coloscopie is verricht, wordt geadviseerd postoperatief na 1 jaar een coloscopie te verrichten.

Voor de definitie van metachrone laesies wordt meestal de termijn van tenminste 6 maanden na de diagnose CRC gehanteerd, zoals voorgesteld door Moertel et al.(32) In de literatuur varieert dit interval echter tussen 0.2 en 3 jaar. Het is van belang eenduidige definities te gebruiken teneinde de incidenties te kunnen vergelijken. Hiermee kunnen we prospectief de incidentie van metachrone laesies vastleggen.

De meeste gerandomiseerde trials, waarbij gekeken is naar surveillance strategieën en metachrone CRC's, hadden een mediaan observatietermijn van 5 jaar of minder waardoor niet met zekerheid conclusies getrokken kunnen worden over de lange termijn incidentie van metachrone CRC's.

Het is van belang dat alle endoscopisten de adviezen voor de surveillancetermijn na resectie voor CRC volgen, zodat er geen onnodige aanspraak op de beperkte endoscopie capaciteit gedaan wordt. Daarnaast maakt dit prospectieve evaluatie van deze aanbevelingen mogelijk.

6.5 Aanbevelingen

Na resectie voor CRC wordt een surveillance coloscopie na 1 jaar geadviseerd (tenzij eerder een complete postoperatieve coloscopie is verricht).	zwak
Na de eerste coloscopie postoperatief is het volgende surveillance interval 3 jaar. Daarna wordt geadviseerd de aanbevelingen "surveillance na adenomen" (hoofdstuk 3) te volgen en deze tenminste elke 5 jaar te continueren zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt.	sterk

* Uitgangspunt is dat in de perioperatieve periode een complete coloscopie is verricht waarbij synchrone neoplasieën zijn uitgesloten (2-7%) en alle synchrone poliepen radicaal zijn verwijderd (20-40%). Indien preoperatief geen (volledige) coloscopie is verricht (bij geperforeerde tumor of stenoserende niet te passeren tumor of synchroon aanwezige poliepen welke niet werden verwijderd), volgt 3 maanden na resectie een coloscopie. Dit onderzoek is niet nodig indien het colonsegment proximaal van de obstruerende maligniteit is meegenomen in het resectie preparaat.

6.6 Indicatoren

Percentage coloscopieën één jaar na resectie CRC.

6.7 Referenties

1. Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn 'Coloncarcinoom'. www.oncoline.nl. 2008.
2. Nagengast FM, Kaandorp CJE, van Ballegooijen M, Bellaar Spruyt J, Boer R, Faro LMC, et al. Follow-up na Poliepectomie - Herziene Richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.2.
4. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48(6):812-5.
5. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96.
6. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2002;324(7341):813.
7. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patiënts with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer*. 2003;3:26.
8. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patiënts treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1).
9. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(9):1127-33.
10. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114(1):7-14.
11. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(4):418-23.
12. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patiënts with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):386-93.
13. Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):609-15.

14. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol.* 2004;13(2-3):119-24.
15. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):522-7.
16. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(5):522-31.
17. le Clercq C, Bouwens M, Riedl R, Beets GL, Winkens B, Hameeteman W, et al. Incidence and Potential Causes for Metachronous Colorectal Cancer: A 10-Year Retrospective Survey. *Gastroenterology.* 2012;142(5):S-81
18. Togashi K, Konishi F, Ozawa A, Sato T, Shito K, Kashiwagi H, et al. Predictive factors for detecting colorectal carcinomas in surveillance colonoscopy after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(10 Suppl):S47-53.
19. Ballesté B, Bessa X, Piñol V, Castellví-Bel S, Castells A, Alenda C, et al. Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(7):971-980.
20. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1865-71.
21. Couch D, Bullen N, Ward-Booth S, Adams C. What interval between colorectal cancer resection and first surveillance colonoscopy? An audit of practice and yield. *Colorectal Dis.* 2013;15 (3):317-322.
22. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8512-9.
23. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(8):778-831.
24. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666-89.
25. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v70-7.

26. Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S. Guideline Development Group. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343.
27. Earle C, Annis R, Sussman J, Haynes AE, Vafaei A. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. 2012. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No: 26-2.
28. Cancer Council Australia Colonoscopy Surveillance Working Party. Clinical Practice Guidelines for Surveillance Colonoscopy – in adenoma follow-up; following curative resection of colorectal cancer; and for cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Cancer Council Australia, Sydney 2011.
29. Singh A, Kuo YF, Goodwin JS. Many patients who undergo surgery for colorectal cancer receive surveillance colonoscopies earlier than recommended by guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):65-72.
30. Cooper GS, Doug Kou T. Underuse of colorectal cancer screening in a cohort of Medicare beneficiaries. *Cancer*. 2008;112(2):293-9.
31. Hassan C, Pickhardt PJ, Zullo A, Di Giulio E, Laghi A, Kim DH, et al. Cost-effectiveness of early colonoscopy surveillance after cancer resection. *Dig Liver Dis*. 2009;41(12):881-5.
32. Moertel CG, Bargan JA, Dockerty MB. Multiple carcinomas of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology*. 1958; 34:85-98.

6.8 Gebruikte literatuur

Pubmed, Cochrane Library en Embase werden gebruikt voor een elektronische systematische zoekopdracht. Artikelen gepubliceerd in de Engelse taal na 2000 werden geanalyseerd. Een selectie werd gemaakt op basis van de inhoud van het abstract. Literatuurlijsten van de geïncludeerde studies evenals reviews werden doorzocht op relevante artikelen die waren gemist tijdens initiële zoekopdracht. De volgende woorden werden gebruikt voor de zoekopdracht: 'postoperative surveillance', 'surveillance colonoscopy', 'follow up', 'colorectal cancer', 'colorectal neoplasm', 'metachronous colorectal cancer', 'metachronous neoplasm'.

6.9 Evidence tabel

Er is geen evidence tabel toegevoegd aangezien er (nog) geen vergelijkende studies zijn verschenen waarbij endoscopisch follow up schema's zijn vergeleken. In de gerandomiseerde studies werden volledige follow up schema's (beeldvorming, CEA en endoscopisch onderzoek) vergeleken en is het onduidelijk wat de specifieke bijdrage is van endoscopisch onderzoek.

HOOFDSTUK 7 – Coloscopie surveillance bij patiënten met familiair risico op colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag: Welke patiënten met een belaste familie-anamnese voor CRC hebben een indicatie voor surveillance coloscopie? Welk surveillanceprotocol dient hen te worden geadviseerd?

7.1 Inleiding

Patiënten met één of meer familieleden met CRC kunnen zelf ook een verhoogd risico op CRC hebben en hebben in dat geval een indicatie voor periodieke coloscopie surveillance.

In 2008 is een CBO richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' verschenen waarin aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, follow-up en periodiek onderzoek bij erfelijke en familiale darmkanker gegeven worden.(1) Bij de totstandkoming van deze richtlijn waren 12 disciplines betrokken.

Om de richtlijn 'Coloscopie Surveillance' zo compleet mogelijk te maken, wordt dit onderwerp ook in deze richtlijn meegenomen. Voor dit hoofdstuk werd de CBO richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' als leidraad gebruikt en soms, in het geval van nieuwe literatuur, aangevuld.

Waarschijnlijk zal de CBO-richtlijn Erfelijke Darmkanker in 2013/2014 herzien worden, deze is leidend en dit hoofdstuk zal dan de nieuwe richtlijn volgen en aangepast worden.

Classificatie van patiënten met een familieanamnese belast met CRC

In ongeveer 15-20% van alle gevallen van darmkanker spelen genetische factoren een rol bij het ontstaan ervan. Als er darmkanker in de familie voorkomt, kan er sprake zijn van een erfelijke vorm van CRC, van familiair CRC (FCC) of van sporadisch CRC. De kenmerken van deze verschillende groepen zijn samengevat in Tabel 7.1.(3-6)

Tabel 7.1: Classificatie familiair CRC, erfelijk CRC waaronder Lynch syndroom en polyposis

Aandoening	Kenmerken	Definitieve diagnose stellen	Life-time risico op CRC	Surveillance-advies voor colon:
Lynch syndroom	<p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Autosomaal dominant erfelijke aandoening ○ Jonge leeftijd van diagnose CRC ○ Ontwikkeling van multipele CRCs ○ Verhoogd risico op andere tumoren zoals endometrium, urotheelcel, maag, ovarium, dunne darm, galgang, talgklier en hersenen. <p>Tumorweefsel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aanwezigheid van microsatelliet instabiliteit (MSI) ○ Uitval van 1 of 2 van de MMR-eiwitten 	Mutatie in 1 van de DNA-mismatch repair genen (MMR-genen): MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2, of een mutatie in EPCAM.	30-70%	Vanaf 25 jaar: 2-jaarlijkse coloscopie
Vermoedelijk Lynch-syndroom	<p>Klinisch: Zie Lynch-syndroom</p> <p>Tumorweefsel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aanwezigheid van MSI ○ Hypermethylering afwezig 	Geen pathogene kiembaan-mutatie in 1 van de MMR-genen/EPCAM	??	Vanaf 25 jaar: 2-jaarlijkse coloscopie
Familiaal coloncarcinoom (FCC)	<p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ darmkanker op jonge leeftijd (<50 jaar) ○ meerdere personen met darmkanker in 1 familie ○ geen Lynch syndroom <p>Tumorweefsel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ geen MSI of MMR-eiwit uitval 	Persoon met 1 van de volgende: (A) 1 eerstegraads familielid met CRC vastgesteld op leeftijd jonger dan 50 jaar (B) 2 eerstegraads familieleden met CRC tussen 50 en 70 jr (C) 1 eerstegraads familielid met CRC en 1 tweedegraads familielid met CRC , beide <70jr NB Indien aanwijzingen Lynch-syndroom moet deze diagnose eerst worden uitgesloten (bijv door MSI of IHC van MMR-eiwitten in de tumor)	10-20%	Vanaf 45 jaar: 5-jaarlijkse coloscopie, in individuele situaties op jongere leeftijd starten

<p>Familiaire adenomateuze polyposis: klassieke FAP of attenuated FAP (AFAP)</p>	<p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Autosomaal dominant erfelijke aandoening ○ FAP: >100 adenomen in het colon en rectum op jonge leeftijd (10-20 jaar) ○ AFAP: 10-100 adenomen in het colon en rectum ○ duodenum-adenomen (50-90%) en risico op duodenumcarcinoom (5-10%) ○ Extra-intestinale manifestaties: desmoidtumoren (15%), osteomen (75-90%); pigment-laesies ogen (60-90%); epidermoid cysten (50%); schildkliercarcinoom (<1%); hepatoblastoom (<1%); hersentumoren (<1%). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ >100 adenomen ○ *Mutatie in <i>APC</i>-gen (bij klassieke FAP in ongeveer 90% van de gevallen aantoonbaar) 	<p>>90%</p>	<p>Klassieke FAP: vanaf 10-12 jaar: 2-jaarlijkse sigmoidoscopie</p> <p>Attenuated FAP: Vanaf 18 jaar: 2-jaarlijkse coloscopie</p>
<p>MUTYH geassocieerde polyposis (MAP)</p>	<p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Autosomaal recessief erfelijke aandoening ○ 10-100 adenomen in het colon en rectum ○ duodenum-adenomen (17%) en risico op duodenumcarcinoom (4%) ○ extra-intestinale manifestaties: licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas-, en huidkanker. 	<p>Bi-allele mutatie in <i>MUTYH</i>-gen</p>	<p>Verhoogd, maar geen % op te geven</p>	<p>Vanaf 18 jaar: 2-jaarlijkse coloscopie</p>
<p>Serrated polyposis syndroom (SPS) (voorheen hyperplastische polyposis syndroom)</p>	<p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Meestal sporadische patiënten, in familie vaak wel CRC ○ veel serrated poliepen (zie WHO-diagnose) ○ verhoogd risico op CRC ○ eerstegraads verwanten hebben eveneens verhoogd risico op CRC 	<ul style="list-style-type: none"> - 20 of meer serrated poliepen verspreid in het gehele colon en/of - 5 of meer serrated poliepen proximaal van het sigmoïd waarvan twee > 1cm. 	<p>Verhoogd, maar geen % op te geven</p>	<p>Vanaf diagnose: 1-3 jaarlijkse coloscopie Voor eerste graads familieleden: coloscopie vanaf 40 jaar elke 5 jaar, afhankelijk van bevindingen</p>

Legenda: CRC, colorectaal carcinoom; MSI, microsatelliet instabiliteit; MMR, mismatch repair; MSS, microsatelliet stabiliteit; EPCAM, epitheliale cel adhesie molecuul; IHC: immunohistochemie; APC, adenomatous polyposis coli; MUTYH, MutY glycosylase homoloog.

In ongeveer 3% van de gevallen wordt CRC veroorzaakt door een *erfelijke aandoening* zoals het Lynch syndroom en in ongeveer 1% door aandoeningen die gepaard gaan met polyposis van het colon. Voor deze beelden is het belangrijk om klinisch genetisch onderzoek te laten verrichten en kan vaak een pathogene kiembaan-mutatie wordt aangetoond.

De term *familiair CRC* is gereserveerd voor families die geen erfelijke vorm van CRC hebben, maar op basis van een belaste familieanamnese wel een klinisch relevant verhoogde kans op CRC hebben (life-time risico >10%), en op grond hiervan in aanmerking komen voor periodieke surveillance coloscopie.(1) De groep van patiënten met familiair CRC is verantwoordelijk voor circa 10% van alle gevallen van CRC.

Prevalentie van personen met een belaste familie anamnese voor CRC in de algemene bevolking.

Circa 4-10% van personen in de algemene bevolking heeft een eerstegraads familielid met CRC.(7-8) Ongeveer 0.5-1% heeft een familiegeschiedenis die voldoet aan de criteria voor familiair CRC (Tabel 7.1). In een Nederlandse studie werd het voorkomen van een positieve familieanamnese voor CRC met behulp van vragenlijsten onderzocht onder circa 5.000 personen in de leeftijdsklasse van 45-70 jaar.(9) Het percentage personen met een eerstegraads familielid met CRC was 11% en het percentage personen met familiair CRC was 2.2%. In Nederlands en Australisch onderzoek (proefbevolkingsonderzoek darmkanker) voldeed 4-6% van alle personen die vanwege een positieve iFOBT test een coloscopie ondergingen aan de criteria voor familiair CRC.(10-11)

De frequentie van dragers van Lynch syndroom mutaties in de algemene bevolking wordt geschat op 0.3%.(12) De prevalentie van familiair adenomateuze polyposis (FAP) is 1 op de 13.000.(13)

Wat zijn de risico's op CRC in de diverse groepen?

Patiënten met een erfelijk CRC syndroom hebben een sterk verhoogd risico op CRC. Patiënten met het Lynch syndroom hebben een risico van 30-70%. Patiënten met FAP die geen preventieve colectomie hebben ondergaan, hebben een zeer hoog risico op CRC (> 95%). Het risico op CRC bij patiënten met *MUTYH*-geassocieerde polyposis en het serrated polyposis syndroom (SPS) zijn duidelijk verhoogd, maar (nog) niet exact op te geven.

Het risico voor alle personen in de algemene bevolking om gedurende het leven CRC te ontwikkelen is ongeveer 5%. In vele studies is onderzocht of familieleden van patiënten met CRC vaker CRC krijgen dan de algemene bevolking. In een meta-analyse van in totaal 59 onderzoeken (14) hadden individuen met minimaal één eerstegraads familielid met CRC een meer dan twee

keer verhoogd risico op CRC ten opzichte van de algemene bevolking. Individuen met twee of meer eerstegraads familieleden met CRC of met één eerstegraads familielid waarbij CRC werd gediagnosticeerd onder de leeftijd van 50 jaar, dus vallend onder de diagnose Familiair CRC, hadden een meer dan drie keer verhoogd risico om CRC te ontwikkelen t.o.v. de algemene bevolking. Zij hebben een life-time risico van >10%.

7.2 Samenvatting van de literatuur/ beschikbare richtlijnen voor coloscopie surveillance

7.2.1 Familiair CRC

a. Wat zijn de huidige richtlijnen voor coloscopie surveillance voor familiair CRC?

In 2008 werd de Nederlandse CBO-richtlijn voor surveillance van families met Familiair CRC opgesteld (Tabel 7.1 en 7.2)(1,15). In de afgelopen 5 jaar zijn er vergelijkbare richtlijnen gepubliceerd in de Verenigde Staten (16-18) en Groot-Brittannië (15). In de Verenigde Staten zijn de selectiecriteria om in aanmerking te komen voor coloscopie surveillance vanwege een belaste familieanamnese veel ruimer dan in Groot-Brittannië. In Groot-Brittannië wordt surveillance alleen geadviseerd in de families met drie eerstegraads verwanten met CRC en personen met twee eerstegraads familieleden met CRC gediagnosticeerd voor de leeftijd van 60 jaar.

Met de CBO-richtlijn uit 2008 neemt Nederland een tussenpositie in: surveillance wordt geadviseerd voor personen met één eerstegraads familielid met de diagnose CRC onder de 50 jaar, personen met twee eerstegraads familieleden met CRC vastgesteld tussen 50 en 70 jaar en personen met één eerstegraads familielid en één tweedegraads familielid met CRC onder de 70 jaar.

Tabel 7.2: Nederlandse CBO Richtlijn: Surveillance voor Lynch syndroom, polyposis syndromen en familiair CRC (CBO 2008).

Lynch syndroom	Vanaf de leeftijd van 25 jaar 2-jaarlijks coloscopie-surveillance. In individuele gevallen kan het gerechtvaardigd zijn de frequentie te verhogen naar 1 keer per jaar, of op jongere leeftijd met surveillance te beginnen. Na colectomie 1-2-jaarlijks surveillance rest-colon/rectum.
Klassieke FAP	Vanaf 10-12 jarige leeftijd 2-jaarlijkse sigmoidoscopie. Tijdig colectomie. Na subtotale colectomie surveillance van het rectosigmoïd elk half jaar tot jaar. Na proctocolectomie met ileo-anaale pouch surveillance van pouch elk jaar. NB cave ileoanale naad met natief rectumslijmvlies.
AFAP en MAP	Vanaf 18-jarige leeftijd 2-jaarlijks coloscopie. Na subtotale colectomie, surveillance van het rectosigmoïd elk half jaar tot jaar. Na proctocolectomie met ileo-anaale pouch surveillance pouch elk jaar. NB cave ileoanale naad met natief rectumslijmvlies.

Serrated polyposis syndroom*	Coloscopie 1-3 jaarlijks; alle poliepen (zowel proximaal als distaal) van ≥ 3 mm verwijderen. Eerstegraads verwanten van personen met serrated polyposis syndroom: vanaf 40-jarige leeftijd 5-jaarlijkse coloscopie surveillance.
Familiair CRC	Vanaf 45 jarige leeftijd 5-jaarlijkse coloscopie. In individuele gevallen kan op jongere leeftijd worden gestart. Het interval aanpassen aan de bevindingen bij coloscopie. <u>Voor personen met twee eerstegraads familieleden met CRC >70 jaar kan éénmalig een coloscopie op 65 jarige leeftijd worden overwogen.</u> <u>Voor personen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC kan een éénmalige coloscopie worden overwogen.</u>

* (31)

b. Wat is de opbrengst van surveillance van patiënten met familiair CRC in de recente literatuur?

Verscheidende studies hebben aangetoond dat een positieve familieanamnese voor CRC geassocieerd is met een hogere opbrengst van adenomen en hoog-risico adenomen bij surveillance coloscopie. (19-25)

In tabel 7.3 zijn de resultaten van drie grote recente studies samengevat en wordt gedetailleerde informatie over de opbrengst van surveillance in de relevante subgroepen van familiair CRC gegeven. In alle studies werd coloscopie gebruikt als screeningsmethode, in de studie van Wark et al. werd naast coloscopie in sommige gevallen een sigmoïdoscopie verricht.(24)

In 2005 publiceerden Dove-Edwin et al. de resultaten van surveillance van patiënten (n=254) met een verhoogd risico op CRC vanwege een positieve familieanamnese.(25) Het betrof een prospectieve observationele studie met 16 jaar follow-up. Er werden 4 categorieën risicogroepen onderscheiden: personen uit families die voldeden aan de Amsterdam criteria I of II (Groep 4), families die aan de Amsterdam criteria I voldeden, behalve aan het leeftijd criterium van tenminste een geval van CRC <50 jaar (Groep 3), families met twee eerstegraads familieleden met CRC of een eerstegraads familielid met CRC en een tweedegraads familielid met CRC (Groep 2) en families met een patiënt met CRC <45 jaar (Groep 1). De leeftijd varieerde van 20 jaar tot 65 jaar. Het surveillanceprotocol bestond uit een 5-jaarlijkse coloscopie, verkort naar een interval van 3 jaar als er een adenoom werd verwijderd. De opbrengst van surveillance voor patiënten met familiair CRC (groep 1-3, leeftijdsgroep 45-64 jaar) staat vermeld in tabel 7.3. Dove-Edwin et al. concludeerden dat door coloscopie surveillance van familiair CRC (groep 1-3) de incidentie van CRC en sterfte als gevolg van CRC 80% lager was dan verwacht als er geen surveillance zou plaatsvinden.

In 2009 publiceerden Wark et al. een onderzoek naar een eventuele associatie tussen een positieve familieanamnese voor CRC en de ontwikkeling van (hoog-risico) adenomen en multiple adenomen.(24) De studie groep bestond uit 664 mannen die tussen 1986 en 2004 in het kader van de "Prospective Health Professional Follow-up study" een coloscopie of sigmoïdoscopie ondergingen. De resultaten lieten zien dat een positieve familieanamnese voor CRC geassocieerd was met de ontwikkeling van adenomen (OR 1.70; 95% CI 1.49-1.94); hoog-risico adenomen

(OR 1.67; 95% CI: 1.47-1.91) en multipele adenomen (OR 1.35; 95% CI 1.09-1.68). De opbrengst van surveillance voor de diverse subgroepen van familiair CRC staat vermeld in tabel 7.3.

In 2011 werden de resultaten gepubliceerd van de Nederlandse zogenaamde FACTS studie (Familial CRC screening studie).(26) De doelstellingen van deze studie waren het evalueren van de opbrengst van surveillance van personen met familiair CRC alsmede het bepalen van het optimale surveillance-interval (3 of 6 jaar). In totaal zijn 551 patiënten geïncludeerd en zij werden ingedeeld in twee groepen: patiënten met één eerstegraads familielid met de diagnose CRC onder de 50 jaar (Groep A, n =224) en patiënten met twee eerstegraads familieleden met CRC ongeacht de leeftijd van diagnose (Groep B, n=232). De resultaten van de eerste surveillance coloscopie lieten zien dat de opbrengst (het percentage adenomen en hoog-risico adenomen) hoger was in groep B dan in groep A, maar de verschillen waren niet statistisch significant (Tabel 7.3). De opbrengst was wel significant hoger bij vrouwen in vergelijking met mannen. Opvallend was dat de opbrengst van surveillance in de groep van patiënten met twee eerstegraads familieleden met CRC significant toenam met toename van de leeftijd van diagnose van CRC bij de eerstegraads familieleden.

De onderzoekers vergeleken de opbrengst van surveillance van deze groepen met CRC met die van de algemene bevolking (niet-geselecteerd op familieanamnese) zoals gerapporteerd in de literatuur. Voor de hele groep familiair CRC was de prevalentie van adenomen en hoog-risico adenomen ongeveer tweemaal hoger dan in de algemene bevolking. In het najaar van 2013 worden de resultaten van de vergelijking van de opbrengst van surveillance tussen een interval van 3 en 6 jaar verwacht.

Tabel 7.3: Opbrengst van surveillance voor de diverse subgroepen van familiair CRC

Studie	Type familie	Leeftijd	Aantal	Adenoom	Hoog-risico-adenoom*
Dove-Edwin 2005 (25)	1 eerstegraads familielid met CRC <50 jaar	45-64 jaar	53	15.7%	0%
	2 eerstegraads familieleden met CRC of 1 eerstegraads familielid en 1 tweedegraads familielid met CRC	45-64 jaar	201	19.1%	3.9%
	Amsterdam criteria 1**; alle CRC >50 jaar	45-64 jaar	112	34%	4.9%
Wark 2009 (24)	1 eerstegraads familielid met CRC <50 jaar	(66.7 jaar)	339	14.5%	7.1%
	2 eerstegraads familieleden met CRC	(66.7 jaar)	325	19.1%	10.2%

Studie	Type familie	Leeftijd	Aantal	Adenoom	Hoog-risico-adenoom*
FACTS 2011 (26)	1 eerstegraads familielid met CRC <50 jaar	45-65 jaar	224	15.6%	5.8%
	2 eerstegraads familielid met CRC	45-65 jaar	232	22%	10.5%

*>1cm, vilieuze component of hooggradige dysplasie ** Amsterdam criteria 1: drie familieleden met CRC in twee opeenvolgende generaties; een familielid is een eerstegraads familielid van de andere twee; bij een familielid met CRC <50 jaar.

7.2.2 Lynch syndroom

Wat zijn de huidige richtlijnen voor surveillance voor Lynch syndroom in Nederland en hoe effectief is dit programma?

In Tabel 7.2 is het advies voor surveillance van patiënten met Lynch syndroom samengevat. (1) Studies uit Finland en Nederland hebben aangetoond dat coloscopie surveillance in deze patiëntengroep leidt tot een reductie van CRC met circa 65% en ook tot een significante afname van de mortaliteit aan deze aandoening. Het optimale surveillance interval is echter onbekend. Sinds de 2008 CBO richtlijn zijn vier nieuwe studies uit respectievelijk Finland, Duitsland, Canada en Nederland gepubliceerd die de resultaten van lange termijn surveillance hebben geëvalueerd. (27-30) De intervallen tussen de surveillance coloscopieën varieerden van 1 jaar in de Duitse studie tot 1-2 jaar in de Nederlandse en Canadese studie en 2 jaar in de Finse studie. De studies laten lage risico's zien op ontwikkeling van CRC tijdens surveillance. Veruit de meeste CRC's (>80%) die tijdens surveillance werden ontdekt waren in een vroeg stadium (stadium 1-2). Helaas kan de invloed van de uiteenlopende surveillance-intervallen op de ontwikkeling van CRC niet goed worden onderzocht vanwege de verschillen in methodologie van de studies.

7.2.3 Polyposis syndromen

Wat zijn de huidige richtlijnen voor surveillance voor de diverse polyposis syndromen en hoe effectief zijn deze programma's?

Tabel 7.2 toont het surveillance advies voor patiënten met verschillende polyposis syndromen. De richtlijnen voor FAP en MUTYH geassocieerde polyposis zijn gebaseerd op de CBO 2008 richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' (1), de richtlijnen voor het serrated polyposis syndroom zijn gebaseerd op de beperkte wetenschappelijke publicaties (31).

7.3 Conclusies

High	Een positieve familieanamnese voor CRC is geassocieerd met een verhoogde kans op ontwikkeling van een hoog-risico adenoom en carcinoom. <i>CBO richtlijn erfelijk darmkanker 2008 (1)</i>
High	Personen met een familiair risico op darmkanker kunnen ingedeeld worden in de volgende hoofdgroepen: <ul style="list-style-type: none">○ Niet polyposis:<ul style="list-style-type: none">• Lynch-syndroom (dominant erfelijk)• Vermoedelijk Lynch-syndroom• Familiair CRC○ Polyposis:<ul style="list-style-type: none">• Familiare adenomateuze polyposis (FAP)(dominant erfelijk)• Attenuated familiare adenomateuze polyposis (AFAP)(dominant erfelijk)• MutYH-geassocieerde adenomateuze polyposis (MAP)(recessief erfelijk)• Serrated polyposis (SPS) <i>CBO richtlijn erfelijk darmkanker 2008 (1)</i> <i>Boparai GUT 2010 (31)</i>
High	Voor personen met erfelijk risico op CRC bestaan passende surveillance adviezen, met bewezen effect op de mortaliteit van CRC. Deze adviezen zijn verwoord in de CBO-richtlijn 'Erfelijke Darmkanker'. <i>CBO richtlijn erfelijk darmkanker 2008 (1)</i>
Low	Surveillance van personen met familiair CRC reduceert de incidentie van CRC en de sterfte als gevolg van CRC met 80%. <i>Dove-Edwin BMJ 2005</i>
Very low	Er is (nog) geen bewijs wat het optimale interval tussen de coloscopieën bij patiënten met familiair CRC is.

7.4 Overwegingen

7.4.1 Opsporing van families met Lynch syndroom en polyposis syndromen

In de dagelijkse praktijk worden veel erfelijk belaste families niet herkend (32). Om meer families op het spoor te komen dient meer aandacht te worden besteed aan het afnemen van een gedetailleerde familieanamnese. Daarnaast is kennis van de criteria voor verwijzing naar klinisch genetische centra onontbeerlijk. Tenslotte, wanneer erfelijk belaste families eenmaal zijn herkend is het belangrijk deze personen aan te raden coloscopie surveillance te ondergaan, zolang de gezondheid dit rechtvaardigt.

a. Het belang van een adequate familieanamnese

Om de opsporing van families met Lynch syndroom en polyposis te verbeteren kan men overwegen om bij alle patiënten die een coloscopie ondergaan systematisch gegevens te verzamelen over het voorkomen van kanker in de familie, bij voorkeur met behulp van een gestructureerde vragenlijst.

b. Verwijscriteria voor onderzoek naar erfelijk CRC door een klinisch geneticus.

Bij anamnese en bij coloscopie kunnen er gegevens aan het licht komen die verwijzing naar een klinisch geneticus rechtvaardigen om erfelijk CRC uit te sluiten. Deze verwijscriteria zijn verwerkt in tabel 7.4.

Tabel 7.4: Gegevens die indicatie vormen voor verwijzing naar een klinisch geneticus (CBO 2008):

Gegevens voortkomend uit de familieanamnese die een indicatie vormen voor verwijzing naar een klinisch geneticus (CBO 2008):
<ul style="list-style-type: none">Een gezond persoon met een eerstegraads familielid met colorectaal carcinoom of endometriumcarcinoom < 50 jaar, indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen.
<ul style="list-style-type: none">Een gezond persoon met drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (zoals van het endometrium, de maag, de dunne darm, de galgangen, het ovarium, de hogere urinewegen en de talgklieren) alle < 70 jaar
<ul style="list-style-type: none">Een gezond persoon met een mutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.
<ul style="list-style-type: none">Een patiënt met CRC met een eerstegraads familielid met CRC of een Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van endometrium, urotheelcel, maag, ovarium, dunne darm, galgang, en een adenoom of carcinoom van de talgklieren), bij één van beiden vastgesteld < 50 jaar.
<ul style="list-style-type: none">Een patiënt met CRC met twee of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, bij allen < 70 jaar.
<ul style="list-style-type: none">Een patiënt met endometriumcarcinoom < 50 jaar
Coloscopische bevindingen die een indicatie vormen voor verwijzing naar een klinisch geneticus (CBO 2008):
<ul style="list-style-type: none">CRC <50 jaar
<ul style="list-style-type: none">twee of meer synchrone of metachrone CRC <70 jaar
<ul style="list-style-type: none">combinatie van CRC met Lynch syndroom-geassocieerde tumor <70 jaar
<ul style="list-style-type: none">adenoom met hooggradige dysplasie <40 jaar
<ul style="list-style-type: none">gelijktijdig of cumulatief >10 adenomen onder de leeftijd van 60 jaar (of indien ouder meer adenomen)
<ul style="list-style-type: none">5 of meer serrated poliepen (hyperplastische poliepen, sessiele serrated adenomen en traditonele serrated adenomen) proximaal van het sigmoïd waarvan 2 groter dan 1 cm (Richtlijn 'Erfelijke Tumoren' STOET/VKGN 2010)
<ul style="list-style-type: none">20 of meer serrated poliepen verspreid door het gehele colon, dus zowel rechts als linkszijdig (Richtlijn 'Erfelijke Tumoren' STOET/VKGN 2010)
MSI criteria voor een nieuwe patient
Het is zinvol wanneer MSI-analyse door de patholoog wordt aangevraagd op nieuw gediagnosticeerde tumoren die voldoen aan een van de volgende criteria:
<ul style="list-style-type: none">CRC of endometriumcarcinoom onder de 50 jaar
<ul style="list-style-type: none">Tweede CRC onder de 70 jaar (synchroon of metachroon)
<ul style="list-style-type: none">CRC onder de 70 jaar met tegelijkertijd of daaraan voorafgaand een andere met Lynch syndroom geassocieerde tumor.
Voor het aanvragen van MSI op basis van de familie gegevens wordt gebruikgemaakt van de Bethesda criteria (1)

c. Waarborgen voortgang surveillance

In Nederland bestaat een landelijke registratie van families met Lynch-syndroom en adenomateuze polyposis. Het doel van deze registratie is de continuïteit van de surveillance te waarborgen. Indien een ziekenhuis niet over een follow-up systeem beschikt, wordt geadviseerd gebruik te maken van de faciliteiten van de landelijke registratie (STOET) voor patiënten met Lynch syndroom en polyposis. (1)

7.4.2 Familiaal CRC

a. Aanpassing CBO richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' 2008 betreffende surveillance adviezen

- Volgens de richtlijn (Tabel 7.1 en 7.2) wordt alleen aan personen met twee eerstegraads familieleden met CRC (of een eerstegraads en een tweedegraads familielid met CRC) surveillance geadviseerd als de CRC bij de familieleden is gediagnosticeerd voor de leeftijd van 70 jaar. Gezien de hogere opbrengst van surveillance bij een leeftijd van diagnose van CRC boven de 70 jaar bij de eerstegraads familieleden (26), kan overwogen worden om de bovengrens te verhogen naar 75 jaar. Toekomstig onderzoek zal hierover hopelijk meer gegevens opleveren.
- In de huidige CBO-richtlijn Erfelijke Darmkanker uit 2008 wordt een surveillance-interval van 6 jaar geadviseerd. Omdat bij internationale richtlijnen voor familiair CRC een surveillance-interval wordt aangehouden van 5 jaar en het surveillance-interval voor de follow-up van adenomen (zie hoofdstuk 3) in Nederland in de huidige richtlijn eveneens 5 jaar is, adviseert de werkgroep ook voor familiair CRC deze termijn toe te passen.

b. Consequentie van vaststellen van adenomen bij personen met familiair CRC

Wanneer bij personen met familiair CRC adenomen worden verwijderd, zijn zowel deze richtlijn 'Coloscopie Surveillance' als de adviezen voor familiair CRC van toepassing. Bij uiteenlopen van de aanbevolen termijn voor surveillance coloscopie geldt altijd de kortste termijn.

c. Kosteneffectiviteit

Er is geen kosteneffectiviteitsonderzoek uitgevoerd met betrekking tot surveillance van personen met familiair CRC. Gezien de relatief hoge opbrengst van surveillance, de aanwijzingen dat surveillance leidt tot reductie van CRC met 80% en de hoge kosten van behandeling van personen met gemetastaseerd CRC, is een gunstige verhouding tussen kosten en baten waarschijnlijk.

7.5 Aanbevelingen

Om de opsporing van families met erfelijke kanker te verbeteren dient meer aandacht te worden gegeven aan het afnemen van een familieanamnese en toepassing van de criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus (zie tabel 7.4).	Zwak
Familiair CRC betreft personen met <ul style="list-style-type: none"> • één eerstegraads familielid met CRC <50 jaar of • 2 eerstegraads familieleden met CRC < 70 jaar of • één eerstegraads familielid en een tweedegraads familielid met CRC <70 jaar. Deze families wordt surveillance geadviseerd.	Sterk
Het surveillanceprotocol voor patiënten met familiair CRC bestaat uit 5-jaarlijkse coloscopie vanaf 45 jaar. Er wordt geadviseerd dit te continueren zolang de vitaliteit dit rechtvaardigt, maar tot een maximum van 80 jaar.	Sterk
Bij personen met twee eerstegraads familieleden met CRC >70 jaar kan een eenmalig coloscopie op 65 jarige leeftijd worden overwogen.	Zwak
Bij personen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC kan een eenmalige coloscopie worden overwogen.	Zwak
Wanneer bij patiënten met familiair CRC adenomen worden vastgesteld, zijn zowel de richtlijn "Coloscopische surveillance na adenomen" als de adviezen voor Familiair CRC van toepassing. Bij uiteenlopen van de aanbevolen onderzoekstermijnen, geldt altijd de kortste termijn.	Sterk
Voor de surveillance van Lynch syndroom, adenomateuze polyposis en serrated polyposis gelden de CBO-richtlijn 'Erfelijke Darmkanker' 2008 (1) en de beperkte literatuur die beschikbaar is over SPS (31).	Zwak
Het uitvoeren van periodieke controles met de juiste intervallen in families met een familiair risico op darmkanker en evt andere vormen van kanker dient bij voorkeur te worden ondersteund door een registratiesysteem.	Zwak

7.6 Zoekverantwoording

Pubmed en de Cochrane Library werden gebruikt voor een elektronische systematische zoekopdracht. Artikelen gepubliceerd in de Engelse taal na 1 januari 2008 werden geanalyseerd. Een selectie werd gemaakt op basis van de inhoud van het abstract. Literatuurlijsten van de geïncludeerde studies evenals reviews werden doorzocht op relevante artikelen die waren gemist tijdens initiële zoekopdracht. Artikelen werden als relevant beschouwd als deze informatie bevatte over de opbrengst van surveillance in de relevante risicogroepen.

De volgende woorden werden gebruikt voor de zoekopdracht: familial colorectal cancer, Lynch syndrome, surveillance, Familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, hyperplastic polyposis, serrated polyposis.

7.7 Referenties

1. Vereniging Klinisch Genetica and Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2008.
2. 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(16):1979-85.
3. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR.. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76(1):1-18.
4. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57(5):704-13.
5. Klinische Genetica Nederland and Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2008.
6. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013, in print.
7. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(21):1618-26.
8. 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(25):1669-74.
9. 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(10):367-70.
10. Dekker N, van Rossum LG, Van Vugt-van PM, van Stiphout SH, Hermens RP, van Zelst-Stams WA, et al. Adding familial risk assessment to faecal occult blood test can increase the effectiveness of population-based colorectal cancer screening. *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1571-7.
11. Worthley DL, Smith A, Bampton PA, Cole SR, Young GPI. Many participants in fecal occult blood test population screening have a higher-than-average risk for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(10):1079-83.
12. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(1):1-5.
13. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3(2):121-5.
14. 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(2):216-27.
15. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666-89.

16. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1570-95.
17. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):739-50.
18. Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigel DO, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):546-57.
19. Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E, Rubio C, Lindblom A, et al. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2002;50(2):228-34.
20. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1863-72.
21. Gaglia P, Atkin WS, Whitelaw S, Talbot IC, Williams CB, Northover JM, et al. Variables associated with the risk of colorectal adenomas in asymptomatic patients with a family history of colorectal cancer. *Gut*. 1995;36(3):385-90.
22. Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, Armitage NC. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut*. 1998;42(1):71-5.
23. 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(5):439-43.
24. Wark PA, Wu K, van 't Veer P, Fuchs CF, Giocannucci EL. Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity? *Int J Cancer*. 2009;125(2):413-20.
25. 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(7524):1047.
26. van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, Crobach LF, van Haastert M, ten Hove WR, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut*. 2011;60(1):73-6.
27. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):174-82.
28. Vasen HF, Abdurahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2300-6.

29. Stuckless S, Green J, Morgenstern M, Kennedy C, Green RC, Woods MO, et al. Impact of colonoscopic screening in male and female Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet.* 2012;82(5):439-45
30. Mecklin JP, Aarnio M, Laara E, Kairaluoma MV, Pylvanainen K, Peltomaki P, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1093-8.
31. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59(8):1094-100.
32. van Lier MG, de Wilt JH, Wagemakers JJ, Dinjens WN, Danhuis RA, Wagner A, et al. Underutilization of microsatellite instability analysis in colorectal cancer patients at high risk for Lynch syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(5):600-4

HOOFDSTUK 8 - IMPLEMENTATIE HOOFDSTUK

8.1 Inleiding

Het aantal jaarlijks uitgevoerde coloscopieën in Nederland is de afgelopen jaren fors toegenomen.(1) Een aanzienlijk deel van de coloscopieën betreft surveillance van adenoopatiënten. In sommige ziekenhuizen in Nederland bestaan al wachtlijsten voor coloscopie. De vraag naar coloscopie zal in de toekomst verder toenemen door vergrijzing van de bevolking en de invoering van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in 2013. Het is daarom van groot belang om de surveillance coloscopie zo efficiënt mogelijk in te zetten.

De CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie' schrijft voor dat alle patiënten waarbij 3 of meer adenomen bij coloscopie gevonden worden een surveillance coloscopie na 3 jaar krijgen. Patiënten met 1 of 2 adenomen wordt aangeraden om na 6 jaar terug te komen.(2) Ten tijde van het opstellen van deze richtlijn in 2002 is besloten deze simpel te houden ook om goed gebruik in de hand te werken. Echter, twee Nederlandse studies hebben aangetoond dat deze eenvoudige CBO-richtlijn dilemma's oplevert bij Nederlandse MDL-artsen,(3-4) omdat belangrijke voorspellers voor toekomstige adenomen en kanker zoals grootte, mate van dysplasie en villeusheid van de gevonden adenomen (5-7) niet worden meegenomen. Als gevolg hiervan wordt de surveillance richtlijn onvoldoende nageleefd (3-4) en vindt surveillance veelal eerder plaats dan wordt geadviseerd.

Het onderhavige voorstel voor coloscopie surveillance beveelt nieuwe (kosteneffectieve) richtlijnen aan voor surveillance van personen met adenomen die rekening houden met aantal, grootte, villeuze kenmerken, en lokatie van adenomen en sessiele serrated poliepen in het colon. Daarnaast bevat deze richtlijn ook aanbevelingen voor coloscopie surveillance na diagnose van colorectaal carcinoom en bij personen met een erfelijk of familiair risico op CRC. Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de NVMDL in een werkgroep van MDL-artsen, een patholoog-anatoom en een epidemioloog.

8.2 Doelstellingen project

Onderhavige richtlijn behelst drie afzonderlijke onderdelen:

- 1) coloscopie surveillance na adenomen en sessiele serrated poliepen;
- 2) coloscopie surveillance na CRC en
- 3) coloscopie surveillance bij familiair risico op CRC.

De onderdelen 2 en 3 sluiten goeddeels aan bij eerder hiervoor afzonderlijk ontwikkelde richtlijnen. Deze behoeven daarom geen afzonderlijke implementatie, behoudens het feit dat er rekening gehouden dient te worden met het nieuwe advies voor surveillance 1 jaar na de resectie van CRC.

Onderdeel 1 van de richtlijn wijkt duidelijk af van de eerder geldende CBO richtlijn 'Follow-up na poliepectomie'. De nieuwe richtlijn is duidelijk ingewikkelder dan de CBO richtlijn, juist omdat de CBO richtlijn dilemma's opleverde in zijn eenvoud, maar ook omdat er bewijs is dat meerdere factoren onafhankelijke voorspellers zijn voor het ontwikkelen van metachrone adenomen.

Deze coloscopie surveillanc richtlijn richt zich in de eerste plaats op endoscopisten omdat zij de verantwoordelijkheid hebben voor de zorg van hun adenoompatiënten. In Nederland worden endoscopieën in overgrote meerderheid door MDL-artsen verzorgd en zij zijn hiermee de belangrijkste doelgroep voor de richtlijn. Daarnaast vormen ook andere endoscopisten (internisten, nurse-endoscopisten en chirurgen) een belangrijke doelgroep.

De meeste patiënten met adenomen worden slechts eens in de drie tot zes jaar door de MDL-artsen gezien. Dit betekent dat de meeste patiënten steeds opnieuw door hun huisarts naar de MDL-arts verwezen worden en het is daarom van groot belang dat huisartsen op de hoogte zijn van de richtlijn en deze onderschrijven. De aanbeveling voor surveillanc na adenomen is ook in belangrijke mate afhankelijk van het rapport van de patholoog met betrekking tot vilieuze kenmerken van het adenoom. Om het belang van adequate beschrijving van vilieuze kenmerken te onderschrijven, zijn ook pathologen een belangrijke doelgroep bij implementatie van de richtlijn.

De richtlijn coloscopie surveillanc na CRC richt zich naast endoscopisten op chirurgen, omdat zij in samenspraak de coloscopie binnen 1 jaar na resectie van CRC indiceren.

De werkgroep stelt dan ook voor om deze nieuwe richtlijn niet alleen te verspreiden aan de leden van de NVMDL maar ook in dialoog te treden met de beroepsverenigingen van internisten, huisartsen, chirurgen, oncologen en pathologen om hun leden aan te schrijven over onderhavige richtlijn.

Naast de behandelend artsen, zijn natuurlijk de patiënten zelf de belangrijkste doelgroep van deze richtlijn. Na iedere coloscopie ontvangen patiënten, hun verwijzer en de huisarts (vaak dezelfde) een advies over wanneer een eventuele volgende surveillanc coloscopie plaats zou moeten vinden. Het is de verantwoordelijkheid van de patiënten en hun huisarts om rond het aanbevolen interval een afspraak te maken voor die surveillanc coloscopie. Het is daarom van groot belang dat patiënten de nieuwe richtlijnen voor coloscopie surveillanc begrijpen en accepteren. De werkgroep zal daarom een tekst ontwikkelen voor in de patiënten brochure "Poliepen in de dikke darm" van de Maag-, Lever- Darmstichting (MLDS) en voor het open gedeelte van de website van de NVMDL. Deze tekst zal ook aan alle ziekenhuizen aangeleverd worden om in hun patiënt informatiemateriaal te verwerken. Om patiënten te ondersteunen in het opvolgen van de surveillanc richtlijn, adviseert de werkgroep ziekenhuizen en coloscopiecentra om een oproepsysteem voor patiënten met adenomen en CRC in te richten.

8.3 Betrekken van de doelgroep in formuleren van te bereiken veranderingen

Voor een goede implementatie van de richtlijn is het van groot belang dat de hierboven omschreven doelgroepen bekend zijn met de richtlijn en deze begrijpen en onderschrijven. Om de bekendheid en acceptatie van de richtlijn te vergroten werd het voorstel van de richtlijn als concept ter becommentariëring naar alle leden van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) gestuurd. Daarnaast werd tijdens de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie (NVGE) een symposium gewijd aan de conceptringlijn. Deze beide platforms hebben MDL-artsen de mogelijkheid geboden tot discussie en het geven van constructieve feedback op de nieuwe richtlijn om zo consensus met betrekking tot de richtlijn te bereiken. Om de definitieve richtlijn breder bekend te maken zal de werkgroep deze na vaststelling door de NVMDL ook in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde publiceren, compleet met wetenschappelijke onderbouwing.

Daarnaast zal de richtlijn werkgroep in samenwerking met de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC in de komende jaren een onafhankelijk onderzoek naar de implementatie van de richtlijn verrichten. Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van belemmerende en stimulerende factoren voor succesvolle implementatie van de nieuw voorgestelde surveillance richtlijn. Hierbij wordt onderzocht a) welke factoren de naleving van de richtlijn tussen verschillende ziekenhuizen doet verklaren b) of de nieuw voorgestelde richtlijnen beter aansluit bij de risico-inschatting van de MDL-arts en c) welke maatregelen nog meer nodig zijn om betere opvolging van de nieuwe richtlijn te bewerkstelligen. Voor onderdelen b) en c) zullen interviews en vragenlijsten onder MDL-artsen worden afgenomen.

8.4 Analyse van bevorderende en belemmerende factoren

De belangrijkste verwachte belemmerende factor van de onderhavige richtlijn is de complexiteit. Ondanks dat de werkgroep een versimpeling voorstelt ten opzichte van de in de SAP studie voorgestelde aanbevelingen, bevat onderhavige richtlijn meerdere elementen waarop het surveillance-interval gebaseerd dient te worden. In de CBO-richtlijn uit 2002 werd alleen rekening gehouden met het aantal gevonden adenomen. In het huidige voorstel wordt het aantal adenomen verder gedifferentieerd en worden daarnaast nog eens drie andere factoren (grootte, locatie en villos aspect van de gevonden adenomen) meegenomen om het risico van een adenoempatiënt te bepalen. Het is van groot belang dat de doelgroep weet hoe het risico van een adenoempatiënt bepaald moet worden en welk surveillance-interval bij dit risico aanbevolen is.

Een tweede belemmerende factor is dat de nieuwe coloscopie surveillance richtlijn niet alleen betrekking heeft op nieuwe voor adenoempatiënten, maar ook op bestaande patiënten. Deze laatste groep patiënten heeft eerder wellicht een andere aanbeveling voor surveillance gekregen dan aanbevolen in de huidige richtlijn. Om te voorkomen dat bestaande patiënten hun surveillance coloscopie eerder krijgen dan aanbevolen volgens de nieuwe richtlijn, is het in de eerste jaren van de nieuwe richtlijn belangrijk om alle coloscopie-aanvragen na te lopen op

indicatie en patiënt en huisarts in te lichten indien coloscopie (nog) niet geïndiceerd is. Dit zal zeer waarschijnlijk vragen oproepen, dus het is van groot belang dat goede informatie en een verpleegkundig specialist beschikbaar zijn om deze vragen naar tevredenheid te beantwoorden. Nog moeilijker is het om het surveillance-interval aan te passen voor adenoompatiënten voor wie onder de nieuwe richtlijn een korter surveillance-interval geldt dan voorheen. De werkgroep ziet hiervoor geen andere oplossing dan huisartsen van de nieuwe richtlijn op de hoogte te stellen en hen aan te sporen te onderzoeken of er in hun praktijk patiënten zijn die voor een eerdere surveillance coloscopie in aanmerking zouden komen.

Aan de andere kant is de complexiteit van de richtlijn ook een belangrijke bevorderende factor. Onderzoek heeft aangetoond dat de eenvoud van de CBO-richtlijn veel MDL-artsen ertoe deed besluiten bij het vinden van hoog-risico adenomen van de CBO-richtlijn af te wijken en een korter interval aan te bevelen.⁽⁴⁾ Hun verantwoordelijkheidsgevoel stond echter niet toe om het interval te verlengen voor patiënten die in hun ogen laag-risico zijn. De nu voorgestelde complexere richtlijn sluit dus beter aan bij de verwachtingen van MDL-artsen voor het risico van adenoompatiënten.

De richtlijn zal online gepubliceerd worden op de website van de NVMDL. Om de bepaling van het aanbevolen surveillance-interval te faciliteren zal van de richtlijn een geplastificeerd kaartje op zakformaat ontwikkeld worden. Dit kaartje kan in de witte doktersjas megedragen worden, zodat de arts dit altijd voor handen heeft. Het zakkaartje bevat een duidelijke omschrijving van de factoren die het risico van adenoompatiënten bepalen alsmede een scoretabel om te berekenen hoe de patiënt op deze factoren scoort. Wanneer de score van de patiënt bepaald is, kan in een andere tabel bepaald worden wat het aanbevolen surveillance interval voor de betreffende patiënt is. Voor artsen met een smartphone zal daarnaast een App ontwikkeld worden. Deze App laat artsen (met BIG-registratie) enkele vragen beantwoorden met betrekking tot bevindingen bij de huidige coloscopie plus eventuele voorgeschiedenis en familieanamnese van CRC. Op basis van die informatie geeft de app het volgens de richtlijn aanbevolen surveillance-interval terug. Op dezelfde wijze kan ook een website voor internet-gebruikers gebouwd worden.

8.5 Analyse doelgroep/setting

De invoering van de hier voorgestelde richtlijn zou tot een substantiële reductie in het aantal coloscopieën en de daarmee gepaard gaande kosten moeten leiden, terwijl de effecten van surveillance voor het overgrote deel gehandhaafd blijven. Dit is het gevolg van de mate van differentiatie van de richtlijn. Adenoompatiënten waarvoor studies hebben aangetoond dat zij geen hoger risico op CRC hebben dan de algemene bevolking worden uitgesloten van surveillance, terwijl hoog-risico patiënten juist een intensievere follow-up krijgen dan in de huidige CBO richtlijn. In de SAP studie is uitgerekend dat het in de studie voorgestelde schema tot 22% minder coloscopieën zou leiden dan de CBO-richtlijn uit 2002. De in dit rapport

voorgestelde vereenvoudiging leidt tot iets meer coloscopieën, maar er is nog steeds een relatieve afname van surveillance coloscopieën ten opzichte van de CBO richtlijn uit 2002.

Daarnaast verwachten we dat deze meer gedifferentieerde richtlijn beter aansluit bij de inschattingen van MDL-artsen en dus tot minder dilemma's leidt. Hierdoor zullen MDL-artsen minder de noodzaak voelen om af te wijken van de richtlijn dan dat nu het geval is bij de CBO richtlijn. Dit zal onnodige aanspraak op de beperkte endoscopie capaciteit drastisch kunnen verminderen. Deze verwachting zal in het implementatie-onderzoek wetenschappelijk getoetst worden.

Om juist gebruik van de voorgestelde richtlijn in de doelgroep te waarborgen, is het van belang deze goed in de organisatie van de zorg in te bedden. Artsen in het algemeen, maar MDL-artsen in het specifiek, zijn vertrouwd met het gebruik van richtlijnkaartjes op zakformaat om de juiste handelwijze voor patiënten te bepalen. Dit is dan ook een belangrijk onderdeel van de inbedding van de richtlijn in de zorg. Daarnaast zullen we voor artsen met een smartphone een App ontwikkelen die naleving van de richtlijn nog verder vergemakkelijkt. Daarnaast adviseert de werkgroep ziekenhuizen en coloscopiecentra om een oproepsysteem voor patiënten met adenomen en CRC in te richten om de surveillance volgens de vastgestelde intervallen te optimaliseren.

8.6 Indicatoren

In deze richtlijn zijn de volgende indicatoren geformuleerd om de naleving van de richtlijn te toetsen:

Hoofdstuk 3: Coloscopie surveillance na adenomen
<ul style="list-style-type: none"> - Percentage adenoompatiënten met surveillance interval in overeenstemming met de aanbeveling. - Percentage adenoompatiënten met score 0 met coloscopie surveillance.
Hoofdstuk 4: Surveillance na verwijdering van serrated poliepen
<ul style="list-style-type: none"> - Percentage patiënten met een serrated poliep ≥ 10 mm met een surveillance coloscopie.
Hoofdstuk 5: Beëindiging van coloscopie surveillance na adenomen en/of serrated poliepen
<ul style="list-style-type: none"> - Percentage adenoompatiënten met score 0 met coloscopie surveillance. - Percentage intermediair-risico patiënten met een surveillance coloscopie na twee opeenvolgende negatieve surveillance coloscopieën. - Percentage adenoompatiënten met een surveillance coloscopie na leeftijd 75.
Hoofdstuk 6: Coloscopie surveillance na CRC
<ul style="list-style-type: none"> - Percentage coloscopieën 1 jaar na resectie CRC

8.7 Toekomstig onderzoek

De werkgroep heeft in deze richtlijn een aantal aanbevelingen gedaan waarvoor in de literatuur onvoldoende bewijs is (mate van bewijs "zwak"). We hebben hiervoor meerdere onderzoeksvragen geformuleerd, die in de toekomst nodig zijn om verdere aanbevelingen te kunnen maken. Hieronder vindt u de onderzoeksvragen:

- Welk interval moet worden gehanteerd voor adenoopatiënten die aanbevolen wordt terug te keren naar het bevolkingsonderzoek?
- Is surveillance van adenoopatiënten met 2 kleine distale tubulaire adenomen bij index-coloscopie noodzakelijk?
- Hoe verhoudt het darmkankerrisico van patiënten met sessiele serrated poliepen zich tot dat van patiënten met conventionele adenomen?
- Kan surveillance van adenoopatiënten bij wie ooit een hoog-risico adenoom gevonden is na een aantal negatieve coloscopieën veilig beëindigd worden?
- Moet bij bepaling van het interval voor vervolg surveillance rekening gehouden worden met bevindingen tijdens eerdere coloscopieën of is rekening houden met de bevindingen bij laatste coloscopie voldoende?
- Hoe snel ontstaan metachrone tumoren of betreft het gemiste synchrone laesies ?
- Kan het eerste surveillance interval na resectie CRC (1 jaar) worden verlengd?

8.8 Onderhoud van deze richtlijn

De werkgroep "Richtlijn surveillance coloscopie" wordt in zijn huidige vorm gehandhaafd en zal bij wegvallen van een van de werkgroepleden aangevuld worden met een lid met vergelijkbare achtergrond. Om de actualiteit van deze richtlijn te waarborgen, zal de werkgroep iedere twee jaar evalueren of er belangrijke nieuwe informatie met betrekking tot coloscopie surveillance gepubliceerd is. Dit zijn bijvoorbeeld uitkomsten van studies zoals de GILDA trial (Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata) waarbij het surveillance interval na CRC resectie wordt vergeleken. Het bewijs voor de huidige aanbeveling voor surveillance na CRC resectie is zwak en zou significant sterker kunnen worden op basis van de uitkomsten van deze studie. De richtlijn wordt in ieder geval eens per vijf jaar geactualiseerd.

8.9 Referenties

1. van Turenhout S, Terhaar sive Droste JS, Meijer GA, Masclée AA, Mulder CJ. Anticipating implementation of colorectal cancer screening in The Netherlands: a nation wide survey on endoscopic supply and demand. *BMC Cancer*. 2012;12:46.
2. Nagengast FM, Kaandorp CJE, van Ballegooijen M, Bellaar Spruyt J, Boer R, Faro LMC, et al. Follow-up na Poliepectomie - Herziene Richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
3. Jonkers D, Ernst J, Pladdet I, Stockbrügger R, Hameeteman W. Endoscopic follow-up of 383 patiënts with colorectal adenoma: an observational study in daily practice. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:202-10.
4. Mulder S, Ouwendijk RJ, van Leerdam ME, Nagengast FM, Kuipers EJ. A nationwide survey evaluating adherence to guidelines for follow-up after polypectomy or treatment for colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:487-92.
5. de Jonge V, Sint Nicolaas J, van Leerdam ME, Kuipers EJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Systematic literature review and pooled analyses of risk factors for finding adenomas at surveillance colonoscopy. *Endoscopy*. 2011;43:560-72.
6. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136:832-41.
7. van Heijningen EMB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, ter Borg F, et al. Adenoma and Colonoscopy Characteristics Associated with Recurrent Colorectal Neoplasia, Based on a Large, Community-Based Study. *Gastroenterology* 2013;144(7):1410-8.

BIJLAGEN

Bijlage 1 Afkortingenlijst

Bijlage 1 - Afkortingenlijst

ACG	American College of Gastroenterology
ACS	American Cancer Society
AD	adenoom
AGA	American Gastroenterology Association
AP	adenomateuze poliep
APC	adenomatous polyposis coli
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASGE	American Society of Gastrointestinal Endocopy
BBPS	Boston Bowel Preparation Scale
BSG	British Society of Gastroenterology
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan
CCA	Cancer Council Australia
CCO	Cancer Care Ontario
CEA	carcino-embryonaal antigeen
CI	Confidence interval
CIMP	CpG island methylator phenotype
CNS	coloscopie
CRC	Colorectaal carcinoom
EPCAM	epitheliale cel adhesie molecuul
ESMO	European Society of Medical Oncology
FACTS	Familial CRC screening studie
FAP	familiair adenomateuze polyposis
FU	follow-up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGD	hooggradige dysplasie
HP	hyperplastische poliep
HPS	hyperplastisch polyposis syndroom
HRA	hoog-risico adenoom
iFOBT	immunochemische feces occult bloed test
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
LN(OR)	absolute risico
LRA	laag-risico adenoom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NVMDL	Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen
ND-SP	niet dysplastische serrated poliep
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NPS	National Polyp Study
NVGE	Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie
NVvP	Nederlandse Vereniging van Pathologie
mHP	metachrone hyperplastische poliep
MLDS	Maag Lever Darm Stichting
MMR	mismatch repair
MSI	microsatelliet instabiliteit
MUTYH	MutY glycosylase homolog
OR	Odds ratio
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
RR	relatieve risico
SAP	Surveillance After Polypectomy
SSA/Ps	sessiele serrated adenomen of poliepen
SA	serrated adenoom
SIR	standardized incidence ratio
SPS	serrated polyposis syndroom
STOET	Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
TA	tubulair adenoom
TVA	tubulovilleus adenoom
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
WHO	World Health Organisation