

## Duodenum

### Aanbevelingen:

#### Endoscopische surveillance

Bij FAP, AFAP en MAP-patiënten wordt endoscopische surveillance van het duodenum met voor- en zijwaartskijkende endoscoop geadviseerd. Hiermee dient men op 25-30-jarige leeftijd te beginnen.

Voor eerstegraads familieleden van patiënten met polyposis zonder APC of MUTYH mutatie met 10-20 adenomen en <55 jaar óf met 20-100 adenomen wordt coloscopische surveillance 1 x per 3 jaar en gastroscopische surveillance 1 x per 5 jaar geadviseerd. Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan worden overwogen om vanaf een leeftijd van 65 jaar te stoppen met de surveillance.

Bij elke endoscopie wordt geadviseerd ter beoordeling van de ernst van de duodenale polyposis de Spigelman-classificatie te worden bepaald op basis van het tellen, opmeten en bioteren van de poliepen.

De frequentie van duodenum-surveillance is afhankelijk van de ernst van de duodenale polyposis zoals vastgesteld middels het Spigelman-stadium ( zie tabel 1).

**Tabel 1. Surveillance-intervallen voor endoscopische surveillance van het duodenum bij FAP, AFAP en MAP-patiënten.**

Spigelman-stadium	Interval
0 & I	5 jaar
II	3 jaar
III	1 jaar
IV	overweeg behandeling, anders ½ jaar

Bij deze surveillance gastroduodenoscopieën wordt geadviseerd ook inspectie van de maag uit te voeren. Bij deze patiënten is in de fundus en het corpus meestal sprake van fundic gland polyps waartussen zich adenomen kunnen bevinden. In het antrum komen eveneens adenomen voor.

#### Behandeling

Geadviseerd wordt behandeling van duodenale polyposis te overwegen bij patiënten met een Spigelman-stadium IV, een hooggradisch dysplastisch adenoom, advanced adenoom, groot adenoom of papil-adenoom.

De werkgroep is van mening dat behandeling van duodenale polyposis in een centrum met expertise in endoscopische behandeling van het duodenum, pancreas- en duodenumchirurgie plaats hoort te vinden.

De werkgroep is van mening dat radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bij FAP

bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een aanzienlijke mortaliteit en hoge morbiditeit. En daarna weer opnieuw kans rondom de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose.

Er wordt geadviseerd endoscopische behandeling van FAP-patiënten met duodenale polyposis Spigelman stadium IV, hooggradig dysplastisch adenoom, een groot adenoom, advanced adenoom of papiladenoom uit te voeren. Bij endoscopisch niet resectabele adenomen of bij maligniteiten is een chirurgische resectie geïndiceerd.

De werkgroep is van mening dat chemopreventie met behulp van COX-2 antagonisten bij patiënten met ernstige duodenale polyposis kan worden overwogen. Er zijn echter nog geen lange-termijn effecten van deze behandeling bekend.

### **Literatuurbespreking:**

#### Risico op duodenumcarcinoom

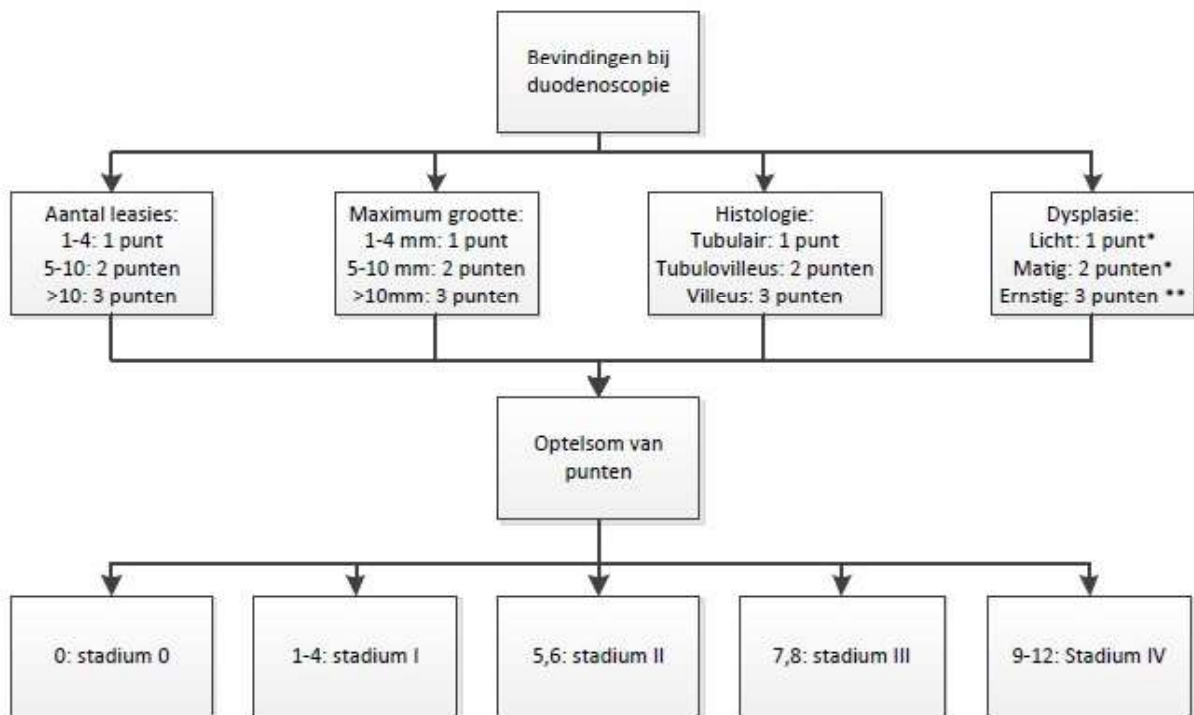
Het tijdig verrichten van een profylactische colectomie bij patiënten met FAP heeft geleid tot een sterke afname in de incidentie van colorectaal carcinoom bij deze patiënten en daardoor tot een verbeterde prognose [Bulow 1995 [42](#)]. In de afgelopen decennia zijn de doodsoorzaken van patiënten met FAP dan ook geleidelijk veranderd; desmoïdumoren en duodenumcarcinomen zijn de belangrijkste doodsoorzaken [Arvanitis 1990 [12](#)]. Duodenale poliepen komen bij ongeveer 90% van de patiënten met FAP voor, duodenumcarcinoom bij slechts ongeveer 5% van alle patiënten [Bulow 2004 [44](#), Saurin 2002 [285](#)]. Een gevorderde leeftijd en een mutatie in de centrale regio van het APC-gen zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van ernstige duodenale polyposis [Spigelman 1989 [307](#)]. Om het risico op duodenumcarcinoom vast te stellen wordt regelmatige endoscopische surveillance geadviseerd.

#### Spigelman classificatie

De ernst van de duodenale polyposis wordt bepaald aan de hand van een endoscopisch en histologisch scoringsstelsel: de Spigelman-classificatie [Spigelman 1989 [307](#)]. In deze classificatie worden punten gegeven voor het aantal, de maximale grootte, de histologische opbouw en de mate van dysplasie van de duodenale laesies met een score van 0-12 punten resulterend in oplopende mate van ernst: Spigelman-stadium 0-IV (zie figuur 1). Er bestaat een relatie tussen het Spigelman-stadium en de kans op het ontwikkelen van een duodenumcarcinoom. In een prospectief onderzoek bij ruim 100 patiënten was voor patiënten met Spigelman-stadium IV het risico op duodenumcarcinoom gedurende 10 jaar 36%, voor patiënten met lagere Spigelman-stadia was het risico veel kleiner (2% voor stadium III, 2% voor stadium II, en 0% voor stadium I en 0) [Groves 2002 [131](#)].

### **Figuur 1. Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman (1989)**

Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman (1989). Voor bepaling van het stadium wordt het aantal punten opgeteld



\*laaggradige dysplasie volgens classificatie 2015  
\*\* hooggradige dysplasie volgens classificatie 2015

Voor bepaling van het stadium wordt het aantal punten opgeteld.

### Surveillance

Om het risico op duodenumcarcinoom voor een individuele patiënt vast te stellen wordt regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd, op geleide van Spigelman classificatie. De adviezen zijn gebaseerd op prospectief cohort-onderzoek en expert opinion. De effectiviteit van deze surveillance is echter niet bekend.

De adenomen in het duodenum bevinden zich vooral ter plaatse en rondom de papil (papiladenoom, peripapillair adenoom); om die reden dient vooral ook dit gebied goed in beeld gebracht te worden. Dit is de reden dat bij deze patiëntengroep naast een gastroscopie met voorwaartskijkende scoop ook een endoscopie met zijwaartskijkende scoop (ERCP-scoop) moet worden verricht.

Bij elke surveillance gastroduodenoscopie dienen alle duodenale adenomen geteld, opgemeten en gebiopteerd te worden waarna het Spigelman-stadium kan worden berekend. Waakzaamheid is geboden bij eventuele biopsie van de papil gezien de grotere complicatiekans. En de papil dient los beschreven te worden, omdat deze in sommige gevallen ook de surveillance termijn kan bepalen.

In geval van Spigelman stadium IV, papiladenomen of hooggradig dysplastische adenomen moet therapie overwogen worden [Bulow 2004 [44](#), Saurin 2002 [284](#), Groves 2002 [131](#)]. Verder bepaalt het Spigelman-stadium ook het interval tot de volgende surveillance gastroduodenoscopie. Omdat patiënten met een hoger Spigelman-stadium een hoger risico op duodenumcarcinoom hebben wordt bij oplopend stadium een korter interval gehanteerd (bijvoorbeeld: stadium 0 en I: 5 jaar en stadium IV: ½ jaar; maar dient therapie overwogen te worden, zie ook [aanbevelingen](#)) [Groves 2002 [131](#), Gallagher 2006 [117](#), Cruz-Correa 2003 [78](#)]. Deze intervallen zijn gebaseerd op expert opinion. Dit geldt ook voor de leeftijd waarop geadviseerd wordt met surveillance te starten: voor patiënten met FAP vanaf 25-30 jaar [Groves 2002 [131](#), Gallagher 2006 [117](#), Cruz-Correa 2003 [78](#)]. Bij patiënten met AFAP en MAP kan mogelijk op hogere leeftijd met surveillance aangevangen worden, maar gegevens hierover ontbreken nog.

**Tabel 1. Surveillance-intervallen voor endoscopische surveillance van het duodenum bij FAP, AFAP en MAP-patiënten.**

Spigelman-stadium	Interval
0 & I	5 jaar
II	3 jaar
III	1 jaar
IV	overweeg behandeling, anders ½ jaar

Bij deze surveillance gastroduodenoscopieën wordt geadviseerd ook inspectie van de maag uit te voeren. Bij deze patiënten is in de fundus en het corpus meestal sprake van fundic gland polyps waartussen zich adenomen kunnen bevinden. In het antrum komen eveneens adenomen voor.

Het merendeel van de patiënten met FAP heeft 'fundic gland polyps' in de fundus en het corpus van de maag. Dit zijn geen adenomen, maar cystische klierbuisdilataties. Zij hebben een zeer laag risico op maligne ontanding; er zijn slechts twee gevallen van maligne ontanding van 'fundic gland' poliepen in de Westerse literatuur beschreven [Gallagher 2006 [117](#)]. Derhalve dient tijdens surveillance-endoscopie ook inspectie van de fundic gland polyps plaats te vinden en dienen de poliepen die afwijkend ogen gebiopteerd te worden. Patiënten met FAP hebben ook een verhoogde kans op adenomen in de maag, welke zich dan meestal in het antrum bevinden [Gallagher 2006 [117](#)]. Het natuurlijk beloop van deze adenomen is niet bekend maar verwijdering moet overwogen worden.

### Behandeling

Het optimale moment voor behandeling van duodenale polyposis is bij gebrek aan goede gegevens moeilijk te bepalen. Uiteraard zal behandeling noodzakelijk zijn als er bij surveillance een duodenumcarcinoom wordt aangetroffen. Bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV werd een risico op een duodenumcarcinoom van 36% in de eerste 10 jaar gerapporteerd. Daarom moet behandeling in deze groep zeker overwogen worden [Groves 2002 [131](#)].

Tevens lijkt het logisch behandeling bij patiënten met een advanced adenoom of een papil-adenoom of een groot adenoom te overwegen. Hierover zijn echter geen prospectieve gegevens voor handen. De kans dat een hooggradig dysplastisch adenoom of papiladenoom zich tot een carcinoom ontwikkelt, is onbekend. Er zijn verschillende behandelingsopties: chemopreventie, endoscopische behandeling en chirurgie.

### Chemopreventie

Van verschillende medicijnen is het effect op duodenale polyposis bij FAP-patiënten bestudeerd. Sulindac lijkt weinig tot geen effect te hebben [Nugent 1993 [243](#), Richard 1997 [275](#), Sermijn 2004 [295](#)]. Celecoxib (een COX-2 antagonist) in een dosering van 800 mg per dag resulteerde in een afname van de ernst van de duodenale polyposis [Phillips 2002]. Er zijn echter geen lange-termijn resultaten van deze medicatie bekend; evenmin is duidelijk of zo het ontstaan van duodenumcarcinoom kan worden voorkómen. Daarnaast is recent aangetoond dat sommige COX-2 antagonisten het risico op ernstige cardiovasculaire ziekte doen toenemen. Dit geldt overigens niet voor alle selectieve COX-2 antagonisten (waaronder celecoxib), maar wel voor een aantal niet-selectieve NSAID's [Fuchs 1994 [112](#)].

### Endoscopische behandeling

Endoscopische behandeling van duodenale polyposis bij FAP-patiënten is een minimaal invasieve therapie en zou een goed alternatief voor operatie kunnen zijn. Gezien het feit dat de aandoening multifocaal is, zal het echter niet haalbaar zijn recidieven te voorkómen. Derhalve zal deze behandeling herhaaldelijk moeten worden toegepast. Tot op heden zijn er echter weinig prospectieve gegevens over endoscopische behandeling bij deze patiëntengroep verzameld [Brosens 2005 [39](#)]. Het St. Marks' Hospital in Londen rapporteerde regelmatige endoscopische behandeling middels endoscopische mucosale resectie en Argon-plasma coagulatie bij 28 FAP-patiënten [Latchford 2006 [196](#)]. Met deze therapie nam het Spigelman stadium bij 8 patiënten af, bij 12 bleef het stadium onveranderd, 8 patiënten waren nog niet geëvalueerd. Bij geen van de patiënten nam het stadium toe. De behandeling bleek tevens veilig: er traden enkele bloedingen op, maar geen ernstige complicaties. In deze serie patiënten werd geen endoscopische ampullectomie verricht, terwijl een papiladenoom juist een frequente bevinding bij FAP-patiënten is en mogelijk een hoog risico heeft op maligne ontanding. Endoscopische ampullectomie bij FAP-patiënten is wel in de literatuur beschreven, maar uitsluitend in retrospectieve patiëntenseries. In een retrospectieve analyse van 59 FAP-geassocieerde ampullaire laesies resulteerden multiële sessies ablatieve therapie in slechts 34% van de gevallen in normale histologie [Norton 2001 [240](#)]. Het was een veilige procedure met slechts enkele complicaties. De plaatsing van een plastic endoprothese in de ductus pancreaticus in

aansluiting aan de ampullectomie deed het risico op pancreatitis aanzienlijk afnemen [Han 2006 [141](#)]. Of endoscopische behandeling uiteindelijk een operatie kan voorkómen en het lange- termijnrisico op duodenumcarcinoom inderdaad reduceert zal pas na een lange follow-up periode duidelijk worden.

### *Chirurgie*

Chirurgische behandeling van duodenale polyposis betreft lokale adenoomexcisie of chirurgische verwijdering van het gehele duodenum.

### *Adenoomexcisie*

De chirurgische transduodenale poliep-excisie is een procedure met lage morbiditeit en mortaliteit [Heiskanen 1999 [145](#)]. Hierbij kunnen 1 of 2 grote adenomen worden verwijderd die endoscopisch niet te verwijderen zijn. Ook bij deze ingreep komen recidieven voor. Door de toenemende endoscopische mogelijkheden is het de verwachting dat deze chirurgische behandeling steeds minder zal worden toegepast [Brosens 2005 [39](#), Heiskanen 1999 [145](#)].

### *Duodenectomie*

Radicale chirurgische behandeling waarbij het gehele duodenum wordt verwijderd bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze operatietechnieken bieden een definitieve genezing voor niet-invasief duodenumcarcinoom en ernstig dysplastische adenomen, maar hebben een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Zelfs in 'centers of excellence' heeft een profylactische pancreaticoduodenectomie een risico van 6% op procedure-gerelateerde mortaliteit [Van Oostrom 2006 [253](#), Gallagher 2004 [116](#)]. In vier Nederlandse academische ziekenhuizen ondergingen in totaal 23 FAP-patiënten tussen 2000 en 2005 een pancreassparende duodenectomie [De Castro 2008 [591](#)]. Bij 70% van deze patiënten traden complicaties op, waarbij één patiënt uiteindelijk overleed. Vergeleken met een Nederlands cohort dat in dezelfde periode wegens een papilcarcinoom een pancreaticoduodenectomie onderging was het risico op complicaties en mortaliteit gelijk.

## **Conclusies:**

### Surveillance

Er zijn aanwijzingen dat bijna alle FAP-patiënten duodenale adenomen krijgen. Het lifetime risk op duodenumcarcinoom is naar schatting 5%.

**Niveau 3:** C Spigelman 1989 [307](#)

Er zijn aanwijzingen dat de effectiviteit van een surveillance programma prospectief onvoldoende bewezen is. In de literatuur wordt wel regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd, op geleide van de Spigelman classificatie.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Hirota 2006 [150](#)

Bij patiënten met duodenale polyposis is de werkgroep van mening dat surveillance endoscopieën zowel met voor- als met zijwaartsijkende endoscoop dienen te worden verricht om ook de papil goed in beeld te krijgen.

**Niveau 4:** D mening werkgroepleden

Er zijn aanwijzingen dat ter beoordeling van de mate van ernst van duodenale polyposis een endoscopisch en pathologisch scoringsstelsel dient te worden gehanteerd: de Spigelman-classificatie. Het risico op het ontwikkelen van een duodenumcarcinoom is afhankelijk van het Spigelman-stadium.

**Niveau 3:** C Spigelman 1989 [307](#), Groves 2002 [131](#)

Er zijn aanwijzingen dat de noodzakelijke frequentie van surveillance van het duodenum wordt bepaald door het Spigelman-stadium en is hoger bij een oplopend stadium.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Gallagher 2006 [117](#), Cruz-Correa 2003 [78](#)

Het merendeel van de patiënten met FAP heeft 'fundic gland' poliepen in de fundus en het corpus van de maag. Deze fundic gland poliepen hebben een zeer laag risico op maligne ontarding. Patiënten met FAP hebben ook een verhoogde kans op adenomen in de maag, die zich dan meestal in het antrum bevinden.

**Niveau 4:** D Gallagher 2006 [117](#)

### Behandeling

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV behandeling dient te

worden overwogen.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Hirota 2006 [150](#)

Er zijn geen aanwijzingen voor een belangrijke rol voor chemopreventie van duodenale polyposis bij FAP-patiënten met COX-2 antagonisten of Sulindac.

**Niveau 3:** C Nugent 1993 [243](#), Richard 1997 [275](#), Seow-Choen 1996 [296](#), Phillips 2002 [257](#), Juni 2004 [171](#)

Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een hoge morbiditeit en een aanzienlijke mortaliteit.

**Niveau 3:** C Neoptolemos 1997 [235](#), D Gallagher 2004 [116](#) Skipworth 2011 [588](#)

Er zijn aanwijzingen dat endoscopische behandeling van duodenale polyposis bij FAP-patiënten voor een deel van de patiënten een alternatief lijkt te zijn voor operatie. Er zijn hierover slechts weinig prospectief verzamelde gegevens over bekend.

**Niveau 3:** C Brosens 2005 [39](#), Latchford 2006 [196](#)

Er zijn geen aanwijzingen dat door preventieve endoscopische dan wel chirurgische behandeling van duodenumadenomen de mortaliteit ten gevolge van duodenumcarcinoom omlaag gaat.

**Niveau 4:** D Gallagher 2006 [116](#)

### Overwegingen:

Gezien de multidisciplinaire aanpak van duodenale polyposis is tijdige verwijzing naar een academisch centrum met expertise in endoscopische behandeling en pancreas- en duodenum-chirurgie geïndiceerd.

Er is geen prospectief onderzoek naar de optimale surveillance-frequenties verricht. De frequenties worden gebaseerd op de gepubliceerde kansen op ontwikkelen van duodenumcarcinoom en de gemiddelde leeftijd hierop, zoals ook is gedaan in verschillende andere (internationale) richtlijnen.

Gezien de aanwijzingen voor een verschuiving van de ernst van duodenale polyposis bij FAP-patiënten naar hogere Spigelman-stadia (het meest waarschijnlijk als gevolg van een betere kwaliteit van endoscopen) is het huidige risico op duodenumcarcinoom voor de verschillende stadia niet goed bekend [Dekker 2006 [84](#)]. Met deze ontwikkeling wordt in deze richtlijn echter (nog) geen rekening gehouden.

Het lijkt logisch dat enkele grotere poliepen met endoscopische resectie middels poliepectomie worden behandeld maar dat in geval van multifocaal voorkomen van adenomen duodenectomie moet overwogen.

Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bij FAP bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een aanzienlijke mortaliteit en hoge morbiditeit, met daarna weer opnieuw kans op poliepen rondom de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose.

Ook bij AFAP en MAP komt duodenale polyposis voor. Tot op heden zijn enkele gevallen van duodenumcarcinoom beschreven, waarvan twee in Nederland [Nielsen 2006 [237](#)]. De prevalentie van duodenale polyposis en het risico op carcinoom bij AFAP en MAP zijn echter nog onbekend. Zolang deze gegevens ontbreken lijkt het logisch en praktisch voor deze patiënten het duodenum surveillance-schema zoals bij FAP te volgen.

Er zijn echter aanwijzingen dat FAP patiënten na een duodenectomie, een verhoogd risico hebben op het opnieuw ontwikkelen van adenomen in de buurt van de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose in de aanvoerende lis na een Roux-Y reconstructie maar ook een directe reconstructie. Regelmatige endoscopische follow-up blijft daardoor een noodzaak, waarbij het lastig is bij een lange aanvoerende lis bij een Roux-Y reconstructie om goed overzicht te krijgen [Alderlieste 2013 [589](#)].

Bij patiënten met FAP worden bij push-enteroscopie en capsule-endoscopie ook adenomen in het jejunum en ileum gevonden; deze zijn meestal klein [Alderlieste 2013 [589](#)]. De klinische betekenis van deze bevinding is nog onduidelijk. Omdat het risico op dunne- darm carcinoom in jejunum en ileum bij FAP-patiënten zeer laag is, is surveillance vooralsnog niet geïndiceerd [Hirota 2006 [150](#), Ruys 2010 [590](#)]. Dit lijkt ook te gelden voor surveillance van het ileostoma van patiënten die een proctocolectomie