

## Familiair CRC

### Aanbevelingen:

Voor individuen met familiair colorectaal carcinoom (CRC) (matig verhoogd risico op CRC; lifetime risk groter dan 10%) wordt geadviseerd om eenmaal per 5 jaar een coloscopie te ondergaan, te starten vanaf 45 jaar tot de leeftijd van 75 jaar.

Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden dient te worden overwogen het interval te verkorten tot 3 jaar, afhankelijk van de risico score, zie [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

- Voor een individu jonger dan 70 jaar met 1 eerstegraads familielid met CRC gediagnosticeerd tussen de 50-70 jaar en een tweedegraads familielid met CRC < 70 jaar ligt het lifetime risk ongeveer rond de 10% en wordt geadviseerd om vanaf de leeftijd van 45 jaar tot 75 jaar 1x per 5 jaar een coloscopie te verrichten.
- Bij individuen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC < 70 jaar, kan een eenmalige coloscopie worden verricht.
- Personen met twee eerstegraads familieleden met CRC, waarvan **één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 45 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Voor deze groep geldt ook weer dat familieleden genetisch gerelateerd dienen te zijn. Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 65 jaar worden verricht waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder). Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met één aangedaan eerstegraads familielid met CRC boven de 50 jaar komen niet in aanmerking voor surveillance coloscopie.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Bij familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC) kan er sprake zijn van een erfelijke vorm van (CRC), van familiair CRC of van sporadische CRC. In deze richtlijn is de term familiair CRC gereserveerd voor families zonder één van de erfelijke vormen van CRC, en met een klinisch relevant verhoogde kans op CRC op basis van een belaste familieanamnese, waarvoor periodiek onderzoek in aanmerking komt. In het hoofdstuk [incidentie en risico's](#) zijn de relatieve en absolute risico's op colorectaal carcinoom bij familiair colorectaal carcinoom aan de orde geweest. In dit hoofdstuk wordt beargumenteerd, boven welke grenswaarde van risico periodiek onderzoek in aanmerking komt en de redenen waarom 5-jaarlijkse coloscopie wordt geadviseerd voor individuen met een risico boven deze grenswaarde. In voorbeelden van stambomen wordt getoond, welke leden van een familie voor periodieke coloscopie in aanmerking komen.

### Bij welke leden uit families met familiair colorectaal carcinoom is coloscopische surveillance zinvol?

Er zijn geen gecontroleerde studies waarin het nut van surveillance, de methode van surveillance of het surveillance-interval bij familiair colorectaal carcinoom is geanalyseerd. Er zijn drie prospectieve observationele studies van Dove-Edwin met een lange follow-up waarin coloscopische surveillance werd geëvalueerd [Dove-Edwin 2005<sup>91</sup>, Dove-Edwin 2006<sup>92</sup>, van der Meulen 2011<sup>443</sup>]. Eindpunt van deze studies was het vinden van colorectale adenomen en kanker. Een 'advanced adenoma' werd daarbij gedefinieerd als een adenoom met een diameter van tenminste 10 mm, een villeuze component of een hoge graad van dysplasie. Er zijn geen studies die een uitspraak doen over een veranderde incidentie van CRC of van mortaliteit door surveillance.

De eerste van de genoemde studies betrof een prospectief observationeel onderzoek van 1678 personen met een positieve familieanamnese voor CRC. Er werd nagegaan, wat de opbrengst was van de initiële en de vervolgcoscopieën. Individuen werden onderverdeeld in twee risicogroepen met respectievelijk een matig en een sterk verhoogd risico op CRC:

#### I. een matig verhoogd risico:

- groep 1:
  - ◆ 1 eerstegraads familielid met CRC < 45 jaar,
- groep 2:
  - ◆ 2 eerstegraads familieleden met CRC of
  - ◆ 1 eerstegraads en 1 tweedegraads familielid (eerstegraads familieleden van elkaar, met CRC)
- groep 3:
  - ◆ familieleden met CRC, over 2 generaties, 1 is eerstegraads familielid van de andere twee, maar geen persoon met CRC < 50

#### II: een sterk verhoogd risico:

- groep 4: families die voldoen aan de Amsterdam I of II criteria
- families met een MMR-mutatie.

Een surveillance coloscopie werd elke 5 jaar verricht en elke 3 jaar indien er een adenoom werd gevonden. De follow-up tijd van de studie was 15 jaar. In groep 4 werd het interval tijdens de studie verkort naar elke 1 tot 3 jaar.

Tijdens de initiële coloscopie werd in groep 1 een advanced adenoma gevonden bij 0.6%, in groep 2 bij 2.5%, in groep 3 bij 3.3% en in groep 4 bij 6.6% van de patiënten. CRC werd bij zes individuen gevonden, bij 1 persoon uit groep 3 en bij 5 personen uit groep 4. Voor alle groepen gold dat de kans op het vinden van een adenoom of CRC steeg met de leeftijd ( $p < 0.001$ ).

Tijdens follow-up coloscopie werden in groep 1 adenomen gevonden bij 13%, in groep 2 bij 21%, in groep 3 bij 25% en in groep 4 bij 26% van de patiënten. Advanced neoplasie werd significant vaker in de hoog risicogroep gevonden (advanced adenoma 5% vs 1.7% ( $p < 0.01$ ) en CRC 1% vs 0.1% ( $p < 0.05$ )). De sterfte aan colorectaal carcinoom bij individuen uit de groep met het matig verhoogde risico was ongeveer vergelijkbaar met de verwachte waarde in de algemene populatie. De sterfte aan colorectaal carcinoom in de groep met het sterk verhoogde risico was echter bijna 5 keer hoger dan in de algemene populatie. De auteurs adviseerden op basis van hun resultaten coloscopische surveillance vanaf 45 of 50 jaar voor de matig verhoogde risico groep. Zij suggereerden, dat surveillance-intervallen van meer dan 5 jaar voor de matig verhoogd risicogroepen (groep 1-3) voldoende kan zijn, indien er bij coloscopie geen advanced neoplasie is gevonden. Wanneer er advanced neoplasie wordt gevonden wordt een 3-jaarlijkse surveillance coloscopie geadviseerd.

In de tweede prospectieve studie van 97 families, die voldeden aan de Amsterdam criteria of met een dominant overervingpatroon (CRC bij  $\geq 3$  familieleden, waarvan 1 een eerstegraads familielid was van de andere 2, met CRC in tenminste 2 generaties, maar geen CRC onder de 50 jaar) werden de bevindingen tijdens surveillance coloscopie onderzocht voor de periode 1987 tot en met 2003 [Dove-Edwin 2006<sup>92</sup>].

De uitkomsten bij 91 individuen met Lynch syndroom (MMR-mutatie of MSI-H tumoren) werden vergeleken met de resultaten bij 97 individuen met familiair CRC (geen MMR-mutatie of MSI-L/MSS tumoren). Een surveillance coloscopie werd in de FCRC groep elke 5 jaar verricht en bij het vinden van een adenoom elke

3 jaar. Het percentage advanced adenoma was gelijk voor de individuen met Lynch syndroom en FCRC (OR 1.15, 95% CI 0.6-2.3,  $p=0.69$ ). Bij drie individuen uit een FCRC familie werd een advanced adenoom gevonden onder de leeftijd van 45 jaar. In de Lynch syndroom families werd significant vaker CRC gevonden, (4.4% versus geen,  $p=0.01$ ).

Ook in deze studie werd een surveillance-interval van tenminste 5 jaar gesuggereerd voor FCRC. Starten met surveillance coloscopie 5-10 jaar voor de leeftijd van het jongst aangedane familielid vonden de auteurs redelijk gezien het feit dat ook bij individuen onder de 45 jaar uit een familie met FCRC een advanced adenoom werd gevonden.

In de derde studie werd de opbrengst van de eerste colonoscopie geevalueerd in 456 asymptomatische personen tussen de 45 en 65 jaar, met 1 FDR met CRC <50 jaar (groep A) of twee FDRs met CRC (groep B). Personen met IBD (inflammatory bowel disease) of colorectaal chirurgie in de voorgeschiedenis werden geexclueerd. Twee van de 456 personen (0.4%) bleken een colorectaal tumor (een CRC een carcinoid) te hebben. Adenomen werden gedetecteerd in 85 (18.6%) en advanced adenomen in 37 personen (8.1%). 30 personen (6.6%) hadden multiple (>1) adenomen. Mannen hadden vaker een adenoom dan vrouwen (24% vs 14.3%;  $p=0.01$ ). Adenomen werden vaker in groep B gevonden vergeleken met groep A (22.0% vs 15.6%;  $p=0.09$ ). Deze studie concludeert dat de opbrengst van colonoscopische surveillance in familiair CRC substantieel groter is dan de opbrengst van screening die gerapporteerd is in de algemene populatie [van der Meulen 2011]<sup>443</sup>.

Win et al. vergeleken het risico op CRC in eerstegraads familieleden van (1) CRC patiënten met een MMR-proficiënte (MSS) tumor (2) MMR-deficiënt non-Lynch syndroom (methylering MLH1-promoter of BRAF mutatie) patiënten (3) CRC patiënten met suspected Lynch en (4) patiënten met Lynch syndroom. Vergeleken met eerstegraads familieleden van patiënten met een MSS tumor, werd een hoger CRC risico gevonden voor eerstegraads familieleden van CRC patiënten met suspected Lynch syndroom (HR 2.06, 95% CI 1.59 to 2.67) en met Lynch syndroom (HR 5.37, 95% CI 4.16 to 6.94), maar niet met MMR-deficiënt non-Lynch syndroom (HR 1.04, 95% CI 0.82 to 1.31). Een groter risico op CRC werd berekend voor eerstegraads familieleden indien de CRC patiënt onder de 50 jaar gediagnosticeerd was, de tumor zich proximaal bevond of de volgende kenmerken had: expanding tumour margin, peritumoral lymphocytes, tumour-infiltrating lymphocytes or synchronous CRC.

Lindor heeft de gegevens van 3422 leden uit families, die voldeden aan de Amsterdam I criteria onderzocht en de gestandaardiseerde incidentie ratio's van verschillende soorten kanker vergeleken tussen de MMR-mutatie positieve (MMR-mutatie waarschijnlijk gemaakt (MSI-H)) en MMR-mutatie negatieve (MSI-L/MSS) groep. De uitkomsten werden tevens vergeleken met de incidentie ratio's van de verschillende soorten kanker uit de Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) data [Lindor 2005]<sup>201</sup>].

In de MMR-positieve groep kwamen significant meer CRC, endometriumcarcinomen, maag- en niercarcinomen voor vergeleken met de frequenties in de negatieve (MSI-L/MSS) groep. In de MMR negatieve (MSI-L/MSS) groep was er een matig toegenomen incidentie van CRC vergeleken met de algemene populatie (Standardized Incidence Ratio 2.7, 95% CI 1.9-3.4), maar er was geen verschil in incidentie van andere tumoren. De gemiddelde leeftijd bij diagnose van CRC was duidelijk lager in de MMR deficiënte groep, 48 jaar vergeleken met 61 jaar in de MMR-negatieve groep.

De auteurs adviseerden te starten met surveillance in de groep zonder MMR deficiëntie 5-10 jaar voor de vroegst gediagnosticeerde CRC en vervolgens tenminste elke 5 jaar een coloscopie te verrichten.

In een Schotse prospectieve studie ondergingen 79 individuen met een hoog risico op CRC (Amsterdam criteria positief) en 190 individuen met een matig risico op CRC surveillance coloscopieën. Er werd in beide groepen geen CRC gevonden en er was geen verschil in de incidentie van adenomen. In de hoog-risico groep onder de 50 jaar was de incidentie van adenomen echter wel significant hoger dan in de matig verhoogde risico groep onder de 50 jaar (12% vs 2%,  $p=0.05$ ) [Bradshaw 2003]<sup>36</sup>].

Ook enkele andere studies onder asymptomatische individuen met een matig verhoogd familiair risico op CRC lieten lage incidenties van adenoom zien in de groep onder de 50 jaar [Dowling 2000, Hunt 1998, Syrigos 2002].

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat regelmatige coloscopische surveillance de incidentie van colorectaal carcinoom (CRC) kan reduceren bij individuen met familiair CRC (met een matig verhoogd risico op CRC).

**Niveau 3:** C Dove-Edwin 2005 [91](#), Dove Edwin 2006 [92](#), van der Meulen 2011 [443](#)

Er zijn aanwijzingen dat het interval tussen de coloscopieën 3-5 jaar kan zijn bij patiënten uit families die voldoen aan de Amsterdam criteria maar microsatelliet-stabiele colorectale carcinomen hebben en geen MMR-mutatie.

**Niveau 3:** C Lindor 2005 [201](#)

Er zijn aanwijzingen dat surveillance van individuen met familiair CRC niet voor de leeftijd van 45-50 jaar hoeft te worden gestart.

**Niveau 3:** C Dove-Edwin 2005 [91](#), Dove-Edwin 2006 [92](#)

Er zijn aanwijzingen dat individuen die voldoen aan de Amsterdam criteria, maar met MSI-L of MSS tumoren en zonder MMR-mutatie, het surveillance schema van individuen met familiair CRC kunnen volgen.

**Niveau 3:** C Lindor 2005 [201](#)

### **Overwegingen:**

Voor de klinische praktijk lijkt het gebruik van lifetime risk en het 10-jaars cumulatieve risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij familiair CRC te prefereren boven relatieve risico's. Op basis van de getallen in het hoofdstuk [incidenties en risico's](#) en bovengenoemde gegevens is door de werkgroep gezocht naar de meest geëigende risicogrens voor het aanbevelen van surveillance. Deze grens is door de werkgroep gesteld op een cumulatief lifetime risk van 10%. Het lijkt zinvol om bij een lifetime risk van meer dan 10% surveillance te overwegen (beslissing werkgroep).

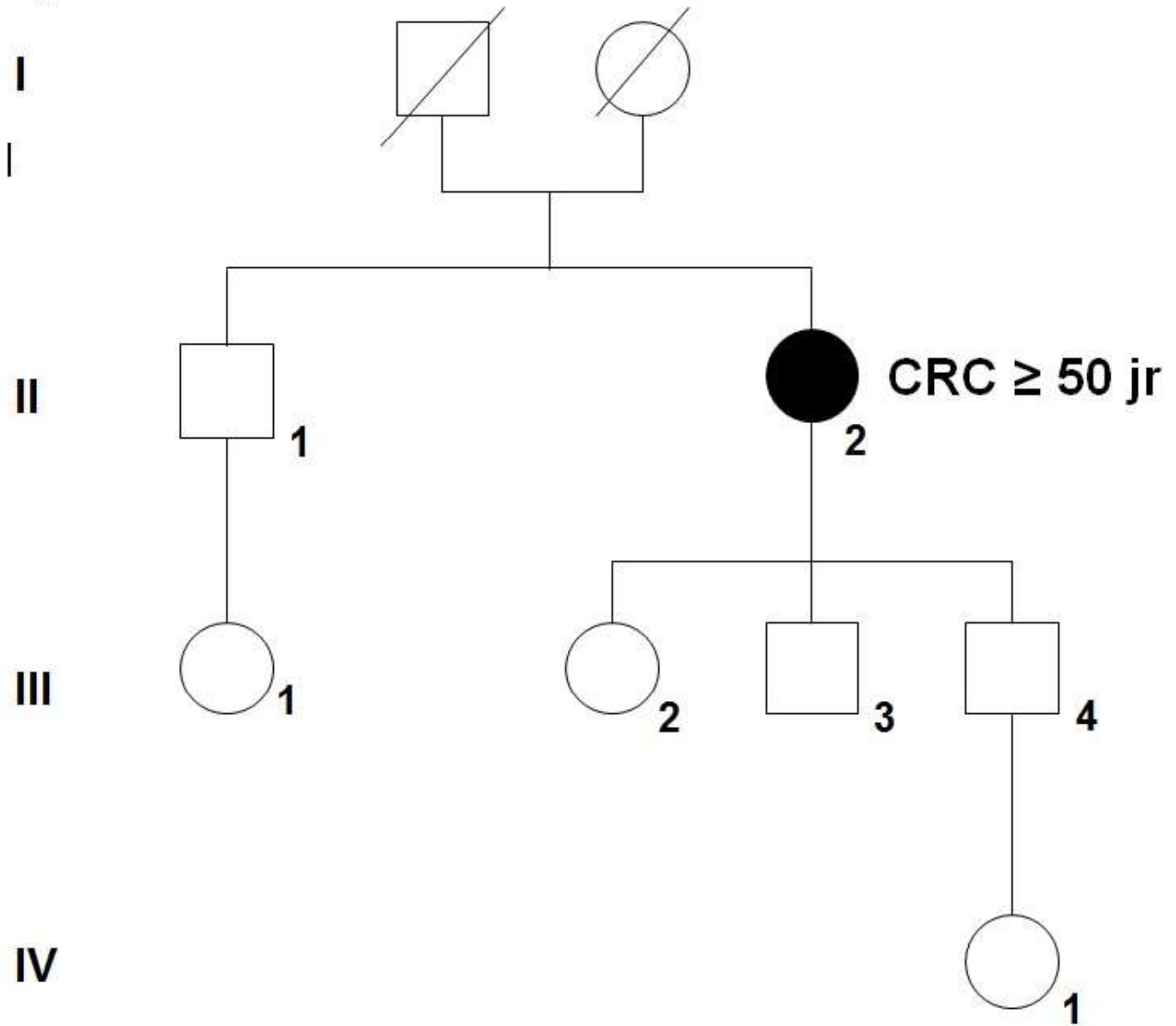
### Risicogroepen

In figuur 1-4 staan de stambomen weergegeven van vier families (1-4) waarin colorectaal carcinoom voorkomt. Het gaat in deze voorbeelden om een verschillend aantal patiënten met CRC en verschillende leeftijden waarop de diagnose CRC is vastgesteld. Daarbij hebben gezonde familieleden verschillende graden van verwantschap ten opzichte van de aangedane familieleden (eerstegraads, tweedegraads verwant).

De diagnose 'familiaal CRC' heeft in deze richtlijn betrekking op een gezond familielid van één of meer patiënten met CRC en wordt gesteld als er voor dit familielid een klinisch relevant verhoogd risico op CRC bestaat.

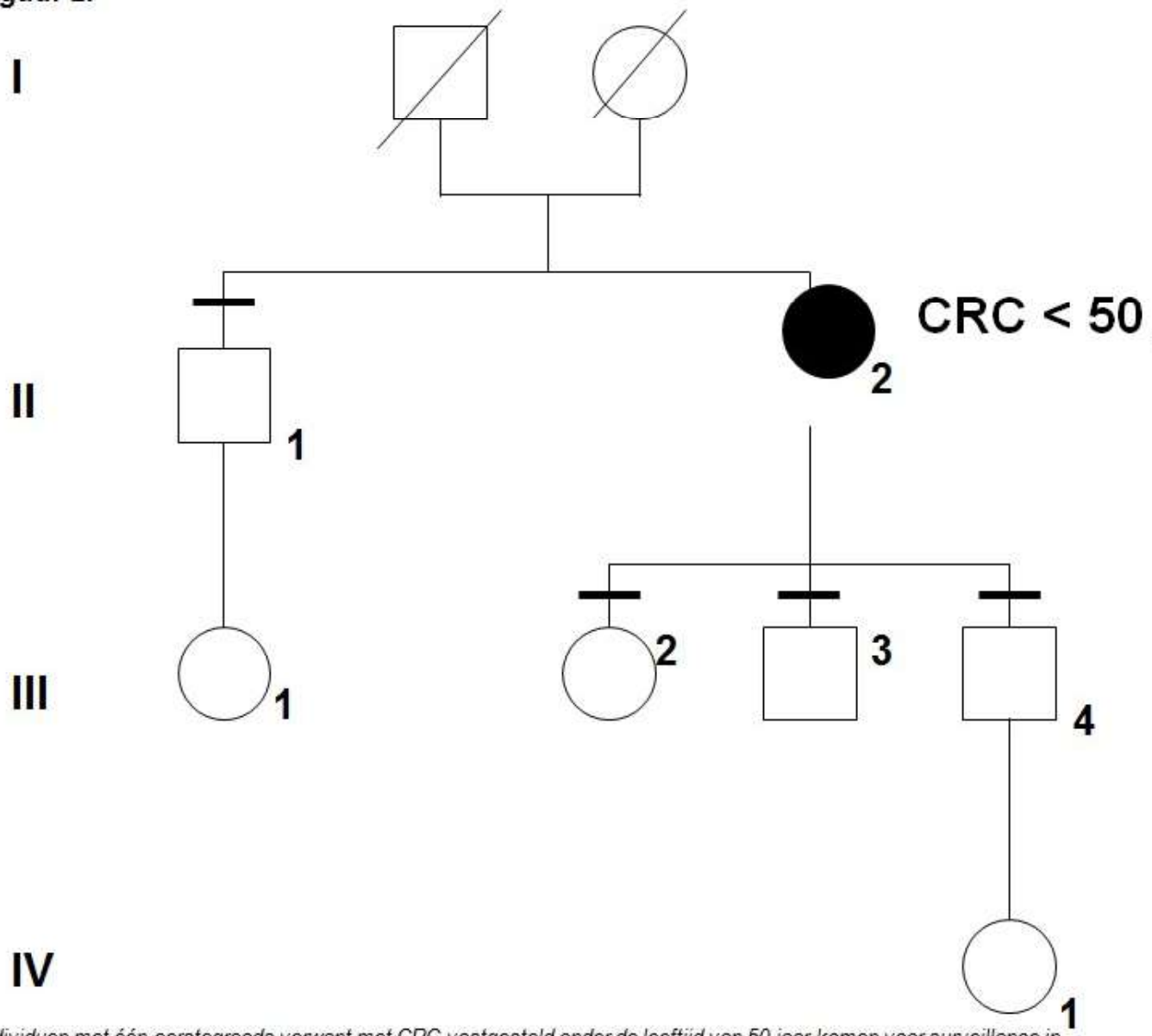
De kans op CRC kan worden afgeleid uit de gegevens in het hoofdstuk [incidentie en risico's](#). Hier worden enkele voorbeelden gegeven. De met een dwars-streepje boven het symbool aangeduide familieleden komen in aanmerking voor periodiek coloscopisch onderzoek.

**Figuur 1.**



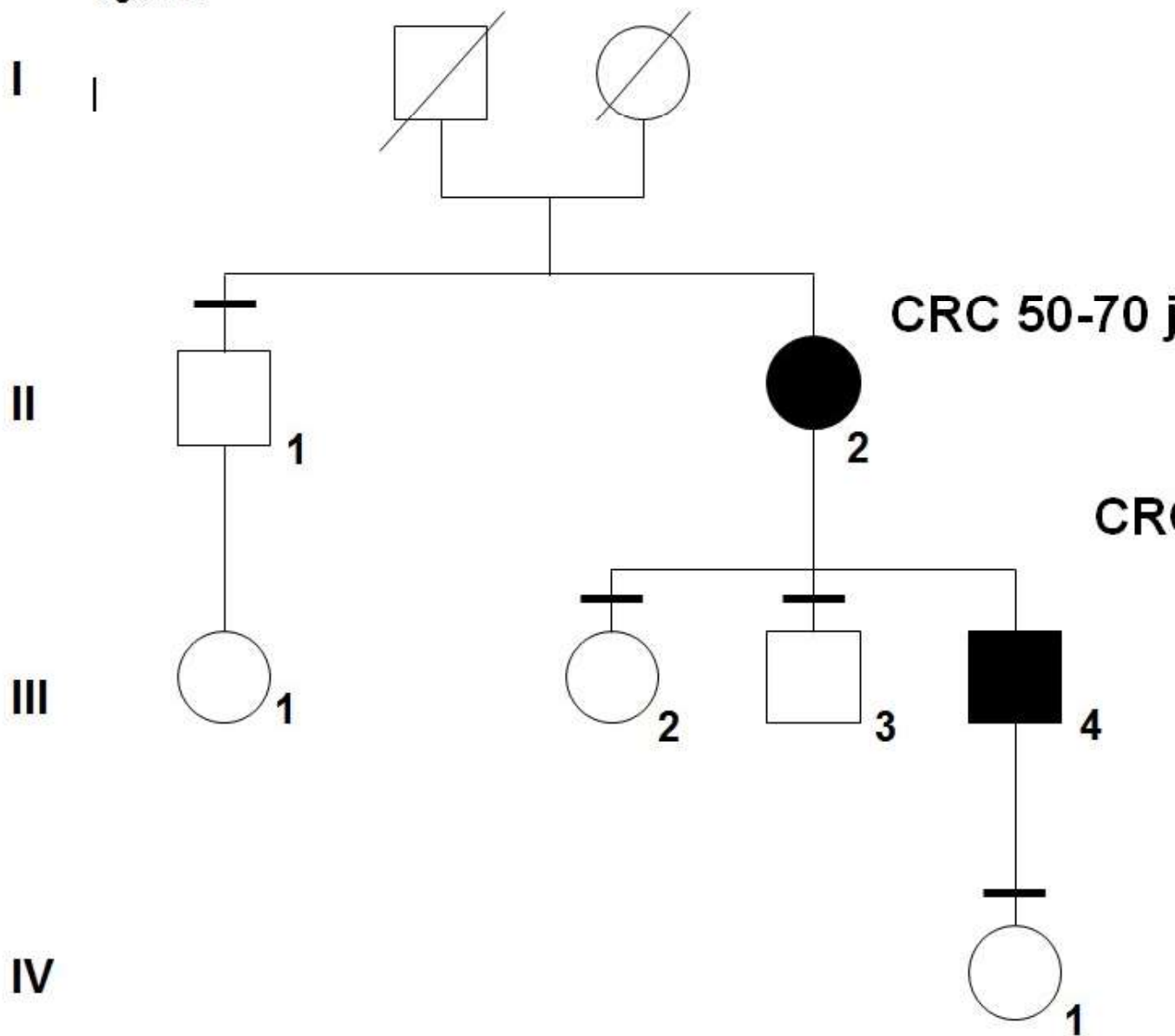
*Individen met één eerstegraads verwant met CRC vastgesteld op of boven de leeftijd van 50 jaar komen niet voor surveillance in aanmerking (behoudens het bevolkingsonderzoek).*

**Figuur 2.**



*Individue met één eerstegraads verwant met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar komen voor surveillance in aanmerking (in plaats van het bevolkingsonderzoek).*

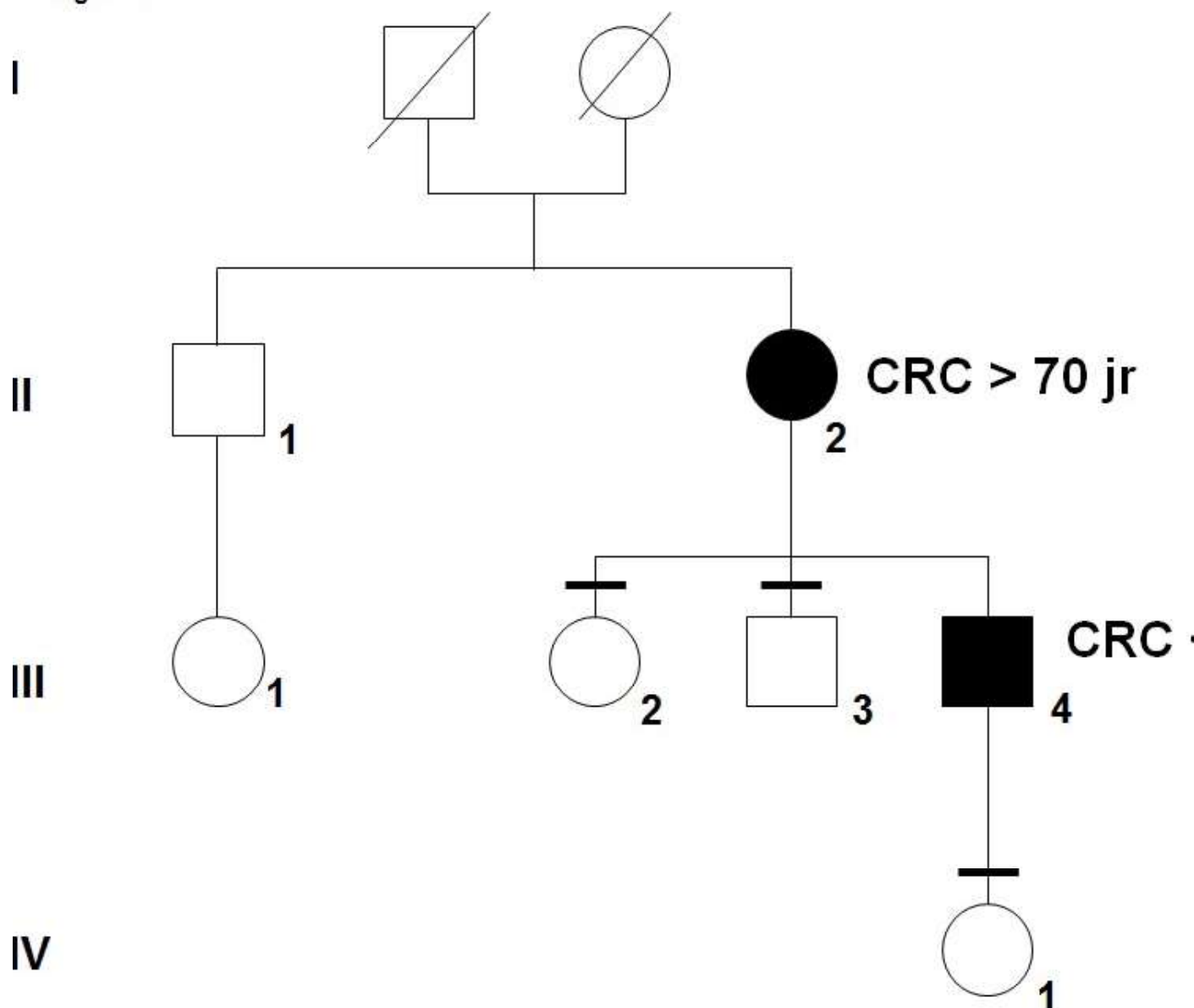
**Figuur 3.**



*Individen met twee eerstegraads verwanten met CRC vastgesteld tussen de leeftijd van 50 en 70 jaar (stamboomnummers II-2 en III-3) komen voor surveillance in aanmerking.*

*Ook individuen met één eerste- en één tweedegraads verwant met CRC vastgesteld tussen de 50 en 70 jaar (stamboomnummers II-1 en IV-1) komen voor surveillance in aanmerking.*

Figuur 4.



Individueen met één eerstegraads verwanten met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar (stamboomnummers III-2 en III-3 en IV-1) komen voor surveillance in aanmerking. Familielid met stamboomnummer II-1 komt niet voor surveillance in aanmerking.

Bij in leven zijnde ouders zijn bovenstaande adviezen ook op hen van toepassing. De leeftijdsgrens voor deze adviezen voor de ouder wordt bepaald door zijn of haar vitaliteit.

Bij het vaststellen van de leeftijdsgrens van 70 jaar in bovengenoemde voorbeelden heeft voor de werkgroep zwaar gewogen dat naarmate de diagnose-leeftijd hoger wordt, de kans dat er sprake is van een familiale predispositie kleiner wordt.

#### Opbrengst van coloscopie surveillance bij individuen die voldoen aan de criteria voor Familiair CRC

Een Nederlandse studie heeft de diagnostische opbrengst van de eerste coloscopie geëvalueerd van 224 individuen met 1 FDR met CRC onder de 50 jaar en 232 individuen met 2 FDR met CRC [van der Meulen 2011<sup>443</sup>]. Bij 19% van de deelnemers werd tenminste 1 adenoom gevonden en bij 8,1 % tenminste 1 advanced adenoom. Er was geen verschil in adenoma detection rate (ADR) of advanced adenoma detection rate (AADR) tussen beide groepen na correctie voor leeftijd en geslacht. Individuen met 2 FDR



met CRC hadden vaker adenomen bij hogere leeftijd van de FDR met CRC. ADR was 35% en AADR 15% voor een asymptomatische individu met 2 FDR met CRC diagnose boven de 70 jaar.

In een gepoolde analyse van 1585 individuen met FCC werd een CRC bij 1% gevonden, de AADR was 7,6% en de ADR 14%. Gedurende surveillance coloscopie werd een advanced adenoom in 8,7% gevonden. De auteurs concluderen dat voor deze individuen een coloscopie surveillance programma met een interval van 5 jaar geïndiceerd is [Mesher 2014<sup>436</sup>].

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een familiair colorectaal syndroom de adenoma detectie rate en de advanced adenoma detectie rate hoger zijn dan bij de algemene bevolking. De ADR en AADR neemt met name toe wanneer de diagnose van CRC bij de FDR plaatsvindt bij een leeftijd > 70 jr [van der Meulen 2011<sup>443</sup>].

### Coloscopie surveillance

Gezien de relatief hoge detectie rate van adenomen en advance adenomen lijkt een surveillance interval van 5 jaar reëel. Wanneer er adenomen of serrated poliepen > 10 mm worden gevonden, wordt afhankelijk van het aantal, de grootte van de poliepen, de lokatie en de histologie een korter interval van 3 jaar geadviseerd, conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

- Bij individuen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC < 70 jaar, kan een eenmalige coloscopie worden verricht.
- Personen met twee eerstegraads familieleden met CRC, waarvan **één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 45 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Voor deze groep geldt ook weer dat familieleden genetisch gerelateerd dienen te zijn. Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 65 jaar worden verricht waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder). Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met één aangedaan eerstegraads familielid met CRC boven de 50 jaar komen niet in aanmerking voor verwijzing naar een klinisch geneticus of voor surveillance coloscopie.

### Startleeftijd

Vóór de leeftijd van 45-50 jaar wordt er in de matig risico groep bijna geen CRC of advanced adenomen gevonden. Derhalve kan voor deze groep met familiair CRC groep surveillance gestart worden op de leeftijd van 45 jaar.

In Nederland zijn twee kosteneffectiviteitsberekeningen gedaan om de optimale leeftijd voor beëindiging van coloscopie surveillance te berekenen voor de algemene populatie met colon adenomen: voor de CBO richtlijn met het model-Geul [Nagengast 2002<sup>437</sup>] en voor de Surveillance After Polypectomy (SAP) studie [van Heijningen 2012<sup>444</sup>] met het MISCAN model. De berekeningen met het model-Geul baseerden zich alleen op de multiplicitéit van adenomen. Dit gaf het CBO aanleiding om aan te bevelen te stoppen met coloscopie surveillance op de leeftijd van 65 jaar voor patiënten met cumulatief 1 adenoom en 75 jaar voor patiënten met cumulatief 2 adenomen [Nagengast 2002<sup>437</sup>]. 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 multiplicitéit van adenomen ook grootte, vilieus aspect, en lokatie van de gevonden adenomen meegenomen [Van Heijningen 2012<sup>444</sup>]. 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 [[Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)].

Derhalve kan coloscopie surveillance overwogen worden afhankelijk van de bevindingen bij coloscopie tot een leeftijd van 75 jaar, tenzij de wensen en vitaliteit van de patiënt een andere stopleeftijd rechtvaardigen.

### Follow-up na CRC

Geadviseerd wordt het beleid te volgen zoals beschreven in de [richtlijn colorectaal carcinoom](#). Voor deze patiënten geldt de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

Na beëindiging van deze periode wordt geadviseerd de aanbevelingen 'surveillance na adenomen'

([Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)) te volgen en deze tenminste elke 5 jaar te continueren zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt en het advies om minimaal de frequentie aan te houden wat aan eerstegraads familieleden wordt geadviseerd.

Wel is het van belang zich te realiseren dat coloscopie een belastend onderzoek is. In overleg met de patiënt wordt het onderzoek bijna altijd onder lichte sedatie uitgevoerd. Er moet een goede darmvoorbereiding plaatsvinden en het onderzoek duurt 30-45 minuten. Daarnaast is er bij een surveillance-coloscopie een klein risico (0.2%) op complicaties zoals bloedingen en perforaties.

#### Andere methoden van surveillance

Momenteel zijn er geen aanwijzingen dat een andere surveillance-methode dan coloscopie even goed of beter is. Met coloscopie kan tevens direct weefsel verkregen worden voor diagnostiek en kan een poliepectomie als behandeling verricht worden.

Voor aanbevelingen over een kwalitatief goede coloscopie zie hoofdstuk Start en interval coloscopische surveillance/Lynch syndroom.