

# **18. Frühjahrstagung der ISDS – Paphos/Zypern**

## **Die Rolle der Endoskopie bei Überwachung und Therapie der familiären adenomatösen Polyposesyndrome**



# **Polyposis-Syndrome**



## **Klassische FAP**

### **Attenuierte FAP (5%)**

**MUTYH ass. Polypose: MAP**

**PPAP-Polypose**

**DIAGNOSE: ENDOSKOPIE und MULTIPLE PEs**

**Dignität, Verteilung der Polypen, Begleiterkrankungen**

# DIAGNOSESTELLUNG MEIST KLINISCH MÖGLICH!

1. ANZAHL DER POLYPEN
2. LOKALISATION DER POLYPEN
3. HISTOLOGIE DER POLYPEN
4. EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN
5. FAMILIENANAMNESE

**Molekulargenetik:**

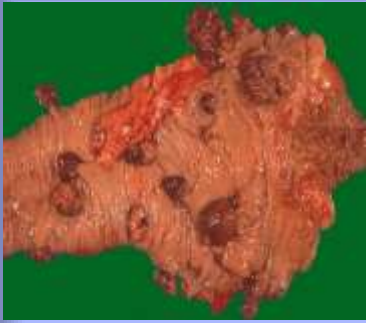
**Unterscheidung der Krankheitsbilder**

**Prädiktive Testung**

# FAMILIÄR ADENOMATÖSE POLYPOSE

## KLINISCHE AUSPRÄGUNG (PHÄNOTYP)

Unbehandelt: 100% Tod durch CA



	Klassische FAP	Attenuierte FAP (DD!)
Adenome	>100	<100 (2-50)
Alter bei Diagnose	Ø 18. - 30. LJ.	40. - 50. LJ.
Krebslokalisation	Rektum CA (~39. LJ)	Kolon CA (~50. LJ)

### EXTRAKOLONISCHE MANIFESTATIONEN:

Magenpolypose (auch Adenome!): >50 %

Duodenaladenome: 95 %

Nebennierenadenome: 10% (!)

Desmoide: 20-30 %

(Occulte) Osteome 77 %

Papillen CA: 5%

Schilddrüsen CA: 2,1% (Frauen!)

Pankreas CA: 1,7%



## FAMILIÄR ADENOMATÖSE POLYPOSE



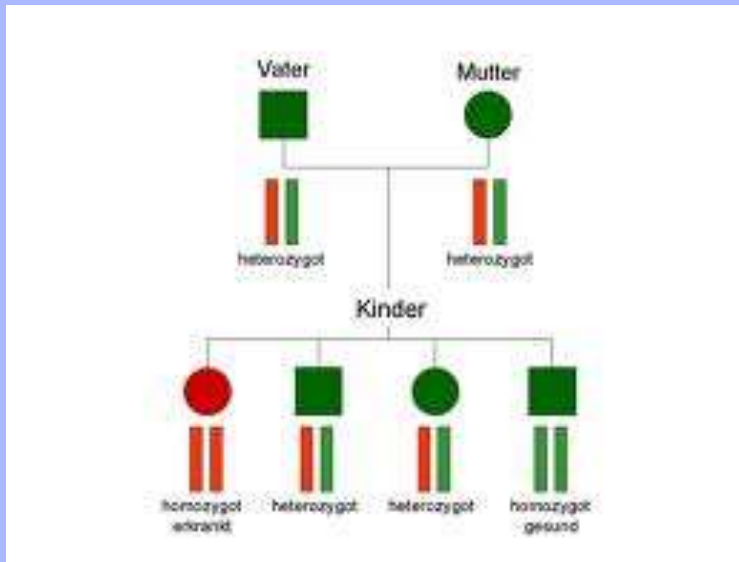
- **APC - GEN, Chr. 5q21-22 (Tumorsuppressorgen)**
- **Bis 30% Spontanmutationen (negative Familienanamnese)**
- **90-100% Penetranz**
- **Mutationsuche in  $\geq 70\%$  erfolgreich**
- **Geno-Phänotyp Korrelation abhängig von der Lokalisation des Gendefektes**
- **Phänotypisch starke intrafamiliäre Unterschiede**

**Mutationsnachweis direkt aus Blutprobe möglich.**

# MUTYH assoziierte Polypose (MAP)

**Geschwister!**

**Chr. 1p35- autosomal rezessiver Erbgang. Biallelische Mutation!**



**5% aller Fälle <100 Polypen**

**Mutationsdetektion: 20%**

**Adenomanzahl: 5->100! (⊖ 50)**

**Auch serratierte Adenome!**

**Extrakolonisch:**

**11% Magenpolypen**

**17% Duodenaladenome**

**DuodenalCA: 5%**

**CRC: 2,5 fach**

**↑ Risiko**

**DG: 45.-48. LJ**

**CRC Risiko 80%**

# Das österreichische Polyposeregister 1990-2017

**253 Indexpatienten**

**Blutproben: 45 Pat. keine Blutprobe → n = 208**

**Keine Mutation gefunden: n = 61 (29,3%)**

**FAP/AFAP: n = 185**

**MAP: n= 23**

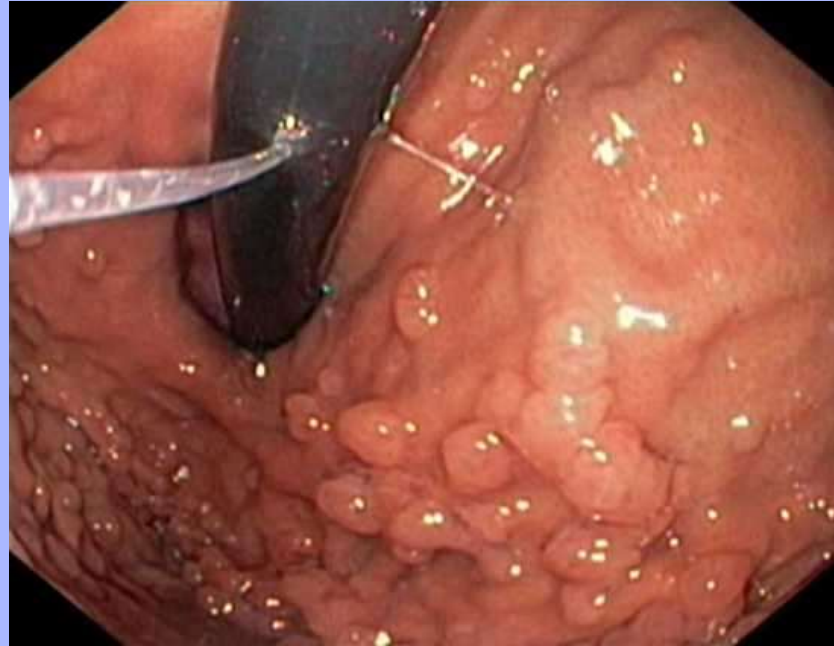
**Magenpolypose (FGP): 55%**

**Magenadenome: 7,8%**

**Duodenaladenome: 65%**

**Papillenadenome: 15%**

## **FAP: Drüsenkörpercysten (FGPs)**



**FGPs: breitbasig, glänzend, lichtdurchlässig, blass bis rosa (ähnlich der umgebenden Schleimhaut) und zeigen oft winzige Oberflächenbluten.**



# FAP: Drüsenkörpercysten (FGP) bei Magenpolypose

Prävalenz: 27%-80%

Hamartome: Dysplasie- Karzinom Sequenz

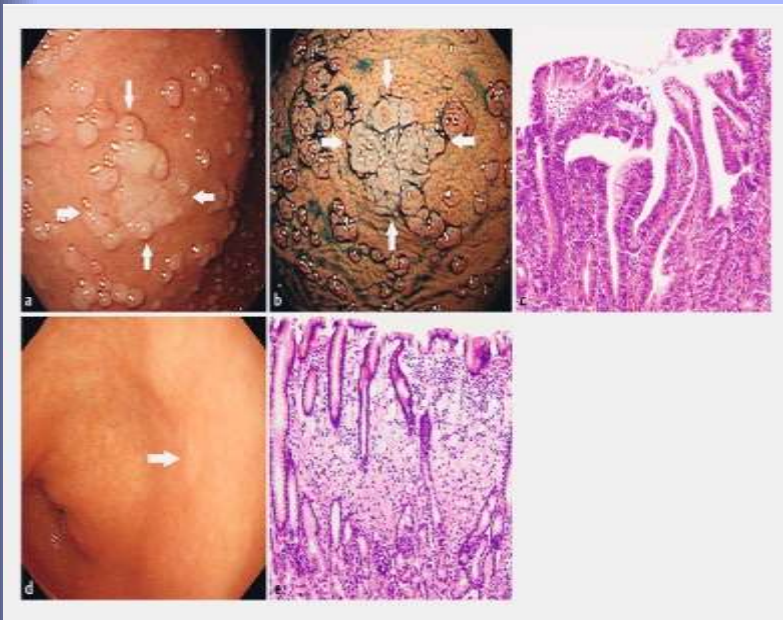
Bis zu 41% Dysplasien!

Weißliche erhabene Läsion Magencorpus  
innerhalb von FGP.

•EMR: Adenoca. pT1a (m)

5 Jahre später: kleine eingesunkene Läsion  
im Antrum:

•ESD: intramukosales Adenoca. G1, pT1a  
(M), ly(-), v(-), M0.



# **FAP: Drüsenkörpercysten (FGP) bei Magenpolypose**

## **PROBLEM:**

**Mit steigender Anzahl (>100) steigt die Neoplasierate**

**Unmöglichkeit, alle Polypen zu entfernen**

**Einschmelzung, Einsinken, Farbänderung, >1cm !!**

## **LÖSUNGSVERSUCHE:**

**•BX zahlreicher Polypen in 3 Segmenten proximal, Mitte, distal**

**Wenn > 1cm, irreguläres Bild: gezielte BX / EMR**

**•Endosonographie des Magens oder HydroCT: Wandverdickung?**

**Gezielte BX und EMR/ESD**

# MAGENADENOME BEI FAP

**Häufigkeit: ca. 10%**



**Flache, sessile polypoide, umschriebene Läsionen, die von dysplastischem Epithel ausgekleidet sind, das entweder aus röhrenförmigen und oder villösen Strukturen besteht.**

**Endoskopische Therapie: ESD**

**ESD: besser als EMR wegen des Vorteils der en bloc Resektion und damit der kompletten Resektion unabhängig von Läsionsgröße.**

**Veränderungen im Antrum: meist Adenome oder Karzinome!**

# FAP: ÖGD Screening und Überwachung:

**Beginn: 12. – 15. Lebensjahr**

<u>Polypen</u>	<u>Histologie</u>	<u>Überwachung</u>
Viele, <1cm	FGP +/- LGD	nach Duod.befall alle 3 Jahre
Viele, <1cm	FGP- Adenome	jährlich
Viele, >1cm, Polypenrasen	FGP +/- Adenome	6 – 12 Monate
Viele, > 1cm, Polypenrasen	HGD	3 – 6 Monate
		<b>Gastrektomie!</b>

**FAP**

## **DUODENUM**

**Adenomatose bei 95% altersabhängig**

**ab dem 40. Lj. Stadienverschlechterung!**

**ab dem 70. Lj. 52% Stadium Spigelman IV**

**DuodenalCA-Risiko: Overall: 5%**

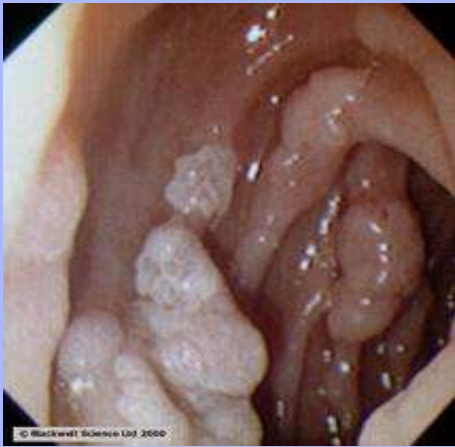
**36% (Spigelman IV)**

**INDEXENDOSKOPIE: Abschätzung des Spigelmanstadiums!**

**Endoskopisches und histologisches Scoringssystem:**

**Überwachungsintervalle ?**

**CA- Risiko ?**



# Spigelman Klassifikation

**1**

**2**

**3**

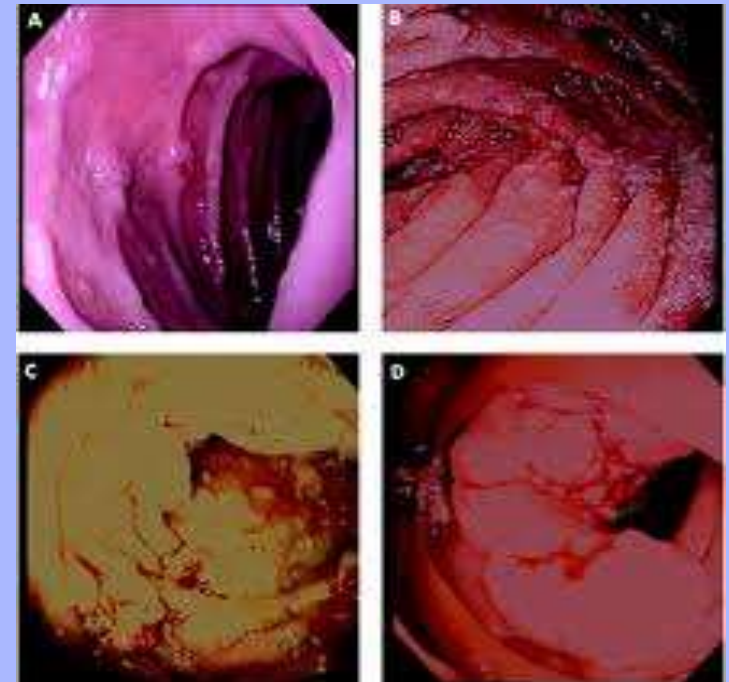
<b>Nr. der Polypen</b>	<b>1-4</b>	<b>5-20</b>	<b>&gt; 20</b>
<b>Polypengröße (mm)</b>	<b>1-4</b>	<b>5-10</b>	<b>&gt; 10</b>
<b>Histologie</b>	<b>tubulär</b>	<b>tubulovillös</b>	<b>villös</b>
<b>Dysplasie</b>	<b>niedrig</b>	<b>mäßig</b>	<b>schwer</b>

**Stadium**

**Punkte**

<b>I</b>	<b>1-4</b>
<b>II</b>	<b>5-6</b>
<b>III</b>	<b>7-8</b>
<b>IV</b>	<b>9-12</b>

**CA-Risiko!!**



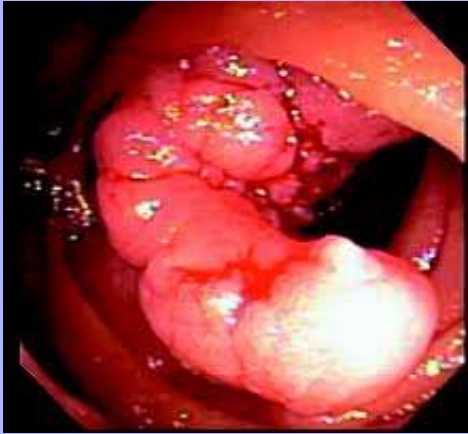
## Progression Duodenaladenomatose über 10 Jahre nach Erstbefund Spigelman (1)

Erstbef.	Med. Alter	DuodenalCA	Risiko CA	Stadium ↑
IV	58 a	4	36,4	36,4%
III	41 a	1	2,4	12,2%
II	44 a	1	2,3	7%
I	34 a	0	0	20 %

## Überwachung und Therapie Duodenadenomatose (2)

Spigelman 0	alle 5 Jahre Seitbilck-Endo + Biopsie
Spigelman I	alle 5 Jahre Seitbilck-Endo + Biopsie
Spigelman II*	alle 2-3 Jahre Seitblick-Endo + Biopsie
Spigelman III*	alle 1-2 Jahre Seitblickendo + Biopsie
	Therapie: EMR, APC, Polypektomie (Celecoxib 800mg/d)
Spigelman IV	EUS + CT, Prophylaktische PPPD/Duodenektomie
* = LGD: Chemoprävention?	

## **DUODENALPOLYPOSE- THERAPIE**



**Chirurgie: Zurückhaltung!**

- **Die meisten Pat. haben nur mehr Magen u. Dünndarm nach Proktokolektomie!**
- **Lebensqualität vs. Versuch der therapeutischen Endoskopie!!!**

**Duodenektomie bei CA: Morbidität -49%, Mortalität 4,7%,  
Adenome im Dünndarm 50%!  
Medianes Überleben: 15 Monate**

**Interventionelle Verfahren: oft in Kombination**

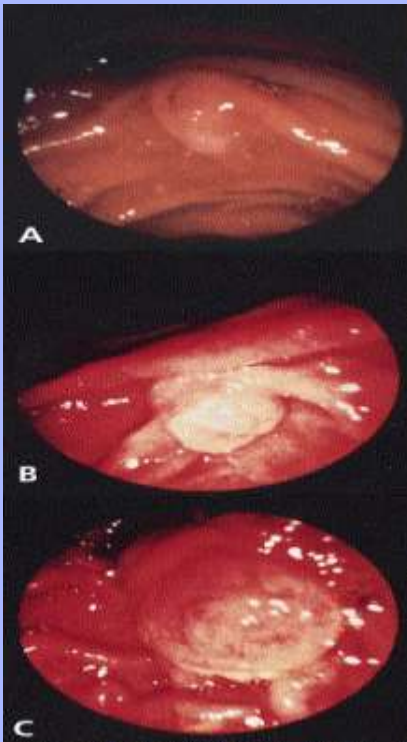
**Adenomrezidive -50%, Kompl. 17%**

**„Downstaging“ durch strenge Überwachung und interventionelle Endoskopie (APC, EMR, Polypektomie, Papillektomie mit Stent)**



# ADENOM DER PAPILLA VATERI

**CAVE: - 50% Adenome in makroskopisch normaler Papille!**



**THERAPIE: PAPPILLEKTOMIE: Unterspritzen  
(Sphinkterotomie)  
Papillektomie  
APC-Koagulation  
Stent für 4 Wochen**

**Oft mehrere Sitzungen nötig!**



**\*ERFOLGSRATE: 67%**  
**\*KOMPL.RATE: 25%**  
**\*NACHSORGE: 6 Monate für 2 Jahre  
dann alle 3 Jahre  
Vor- und Seitblickoptik!!**

# **CHEMOPRÄVENTION bei POLYPOSE DUODENUM**

## **Inkonklusive Daten**

### **Erste chemopräventive Strategie**

**NSAR: Sulindac und selektive COX-2-Inhibitoren Celecoxib: chemopräventive Wirksamkeit, mit einer signifikanter Regression von Polypen.**

**COX-2-Inhibitoren und NSAR: erhöhtes Risiko schwerer renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen, Rebound-Wirkung auf Adenome nach Absetzen der Therapie!**

### **Zweite chemopräventive Strategie**

**Diätetische Maßnahmen: Obst, Gemüse, Vollkorn, Faserstoffe (epigenetische Wirkung)**

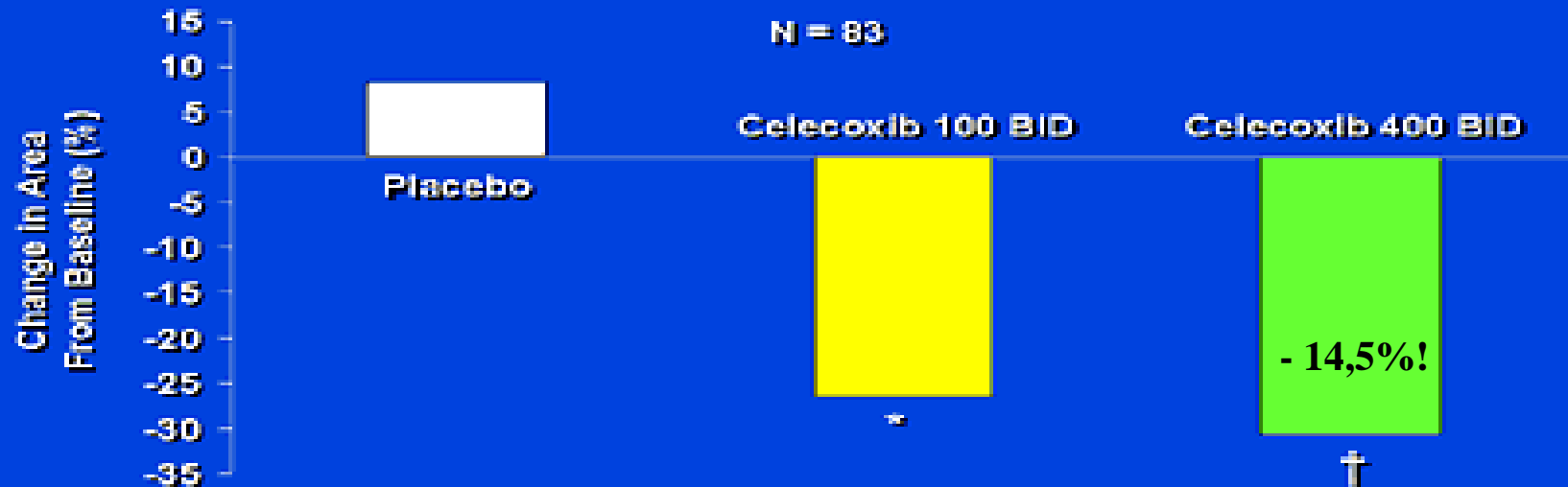
### **Dritte chemopräventive Strategie (Kombinationen!)**

**Östrogen-Rezeptoren (ER $\beta$ ): protektiver Effekt der malignen Transformation.  
Phytoöstrogene + unlösliche Faserstoffe:**

**Reduktion der Polypenanzahl: 32%, Polypengröße um 51%. (Calabrese C. 2013)**

# Duodenalpolypose und Chemoprävention

## Change in Area of Duodenal Polyposis in Patients (Other Than Those With Minimal Involvement) With FAP Taking Celecoxib



Celecoxib 400 mg twice daily is approved by the FDA for the management of Familial Adenomatous Polyposis. The reduction in polyps observed with celecoxib 400 mg twice daily was statistically superior to placebo at the six-month time point ( $P = 0.003$ ). Usual medical care for FAP patients should be continued while on celecoxib.

\* $P = 0.252$

† $P = 0.049$

Phillips RK, et al. *Gut*. 2002;50:857-860.

**2 x 400mg Celecoxib tgl. (off label) - Nebenwirkungen !?**

## **Dünndarmadenome bei FAP**

**Inzidenz etwa 60%**

**Meist proximales Jejunum**

**Je mehr Duodenaladenome, desto eher Dünndarmadenome**

**DG: Kapselendoskopie, dann gezielte Push-Pull-Enteroskopie**

**Bisher: kein erhöhtes Risiko für Dünndarmkarzinome**

## **Pouchadenome nach PC und J-Pouch**

**Risiko: 40% nach 10 Jahren, 70% nach 15 Jahren**

**Risikofaktoren: Alter bei OP (>30a), Polypenanzahl bei OP (>1000)  
> 50 Jahre, Duodenalbefall**

**Therapie: FLEXIBLE Pouchoskopie jährlich (HE, NBI),  
PA, EMR, APC, ev. TAA (CAVE: dünne Ileumwand!)**

# Pouchadenom



**Bei Auftreten von Adenomen: Pouchoskopie alle 6 Monate**

**Adenome im Kolorektum: kein entsprechendes prä-oder postoperatives Staging-System!**

**Vielfältiges klinisches Erscheinungsbild der Polypose**

**(Prokto)Kolektomie nach der Diagnose von kolorektalen Adenomen oft unabhängig von Schweregrad operiert.**

**BESSER: Ausmaß der "Polypenlast", „Verzögerung“ der OP (endoskopische Interventionen, Chemoprävention), wenn gerechtfertigt.**

**Ältere Patienten (AFAP und MAP): milde Adenomlast, im Alter von 50 oder später diagnostiziert.**

**Ein bisher unbekannter Teil solcher Patienten kann konservativ behandelt werden: periodische multiple Polypektomien.**



# Proposed InSiGHT staging system classification and clinical interventions for colonic polyposis.

Stage#	Polyp Description	Clinical Intervention		Comments
0	<20 polyps, all <5 mm	(A)	Repeat colonoscopy in 2 years	Biopsy at baseline to confirm histology; polyp removal discretionary (not clearly indicated)
1*	20-200 polyps most <5 mm, none, >1 cm	(B)	Repeat colonoscopy in 1 year	Some would consider colectomy, especially when polyp count high
2*	200-500 polyps, <10 that are >1 cm	(C)	Repeat colonoscopy in 1 year polypectomy preferred	Removal of large polyps clearly necessary when done to postpone surgery alternative would be to consider surgery
3*	500-1000 polyps or any number if there are 10-50 that are >1 cm and amenable to complete polypectomy	(D)	Repeat colonoscopy in 6-12 months or consider colectomy	Removal of large number of larger polyps defensible, but only when clear reasons to delay surgery
4	>1000 polyps and/or any polyps grown to confluence and not amenable to simple polypectomy; any invasive cancer	(E)	Colectomy proctocolectomy clearly indicated within 3 months to a year	Any decision to delay surgery must be highly individualized and based on compelling circumstances

\*Presence of High-Grade Dysplasia Warrants Upstaging of Patient to Stage 4.

# Patients who cannot be allotted a particular stage (eg, patients with mix polyposis) call for an external discussion is a multidisciplinary specialty team.

## Polypenlast

## Stadienspezifische Interventionen

Patrick M. Lynch, Jeffrey S. Morris, Sijin Wen, Shailesh M. Advani, William Ross, George J. Chang, Miguel Rodriguez-Bigas, Gottumukkala S. Raju, Luigi Ricciardiello, Takeo Iwama, Benedito M. Rossi, Maria Pellise, Elena Stoffel...  
Gastrointestinal Endoscopy, Volume 84, Issue 1, 2016, 115–125.e4

# Staging und Klinische Intervention nach Kolektomie

<b>Stage<sup>#</sup></b>	<b>Polyp Description</b>	<b>Clinical Intervention</b>		<b>Comments</b>
<b>0</b>	<b>0-10 polyps, all &lt;5 mm</b>	<b>(A)</b>	<b>Repeat FS in 1 Year</b>	
<b>1*</b>	<b>10-25 polyps most &lt;5 mm, none &gt;1 cm</b>	<b>(B)</b>	<b>Ablate polyps; repeat sigmoidoscopy in 1 year</b>	<b>Chemo-preventive may be considered</b>
<b>2*</b>	<b>10-25 polyps, any &gt;1 cm, amenable to complete removal</b>	<b>(C)</b>	<b>Repeat sigmoidoscopy 6 months polypectomy preferred</b>	<b>Removal of large polyps clearly necessary Chemo-preventive valuable</b>
<b>3*</b>	<b>&gt; 25 polyps amenable to complete removal, or any incompletely removed sessile polyp, or any evidence of HGD, even if completely excised</b>	<b>(D)</b>	<b>Repeat sigmoidoscopy 3-6 months; consider proctectomy</b>	<b>Large polyps must be removed; second opinion on polyp management helpful</b>
<b>4</b>	<b>&gt;25 polyps not amenable complete removal, or any incompletely excised sessile polyp showing HGD; any invasive cancer</b>	<b>(E)</b>	<b>Proctectomy / pouch revision +/- ileostomy clearly indicated within 3 months</b>	<b>Any decision to delay surgery must be highly individualized and based on compelling circumstances</b>

\*Presence of High-Grade Dysplasia warrants Upstaging of Patient to Stage 4.

# Patients who cannot be allotted a particular atage (eg, patients with mix polyposis) call for an external discussion in a multidisciplinary specialty team.

**Polypenlast**

**Therapie**



**TABLE 2.** PERCENT CHANGE FROM BASE LINE IN THE MEAN NUMBER OF POLYPS AND COLORECTAL POLYP BURDEN IN PATIENTS WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS TREATED WITH PLACEBO OR CELECOXIB FOR SIX MONTHS.\*

VARIABLE	PLACEBO (N=15)	100 mg OF CELECOXIB TWICE DAILY (N=32)	400 mg OF CELECOXIB TWICE DAILY (N=30)
Percent change in no. of colorectal polyps	-4.5±16.4	-11.9±30.3	-28.0±24.0
P value		0.33	0.003
Percent change in colorectal polyp burden†	-4.9±17.3	-14.6±31.7	-30.7±25.7
P value		0.09	0.001
Percent change in no. of rectal polyps‡	+3.1±31.1	-3.4±35.0	-22.5±26.0
P value		0.52	0.01

\*Plus-minus values are means ±SD. P values are based on the two-sample Wilcoxon statistic for the comparison of celecoxib with placebo, in the intention-to-treat analysis. Negative numbers indicate decreases, and positive numbers increases.

†The colorectal polyp burden was calculated as the sum of the polyp diameters.

‡Seven subjects had no rectal polyps at base line or on final evaluation. These subjects are considered to have had 0 percent change.

# **CHEMOPRÄVENTION bei KOLOREKTALER Adenomatose**

**Hauptwirkungsmechanismus von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)**  
**Inhibition der Cyclooxygenasen.**

## **2 Substanzklassen:**

- Nichtselektive COX-Inhibitoren, die sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmen (Aspirin, Sulindac)- kein Stellenwert**
- Selektive COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib (-30% ↓ Polypenanzahl und – Größe. LANGZEITEINNAHME! Hohe Dosen erforderlich!)**

**Die Chemoprävention von Adenomen bei FAP ist möglich.**

**ABER: derzeit keine generelle Empfehlung aufgrund des hohen Potenzials an Nebenwirkungen (kardiovaskulär).**

**Optimale Zeit Therapiebeginns? Dosierung und Dauer der Medikation?**

# **CHEMOPRÄVENTION bei FAP**

## **Derzeitiger Stand:**

- **Die Chemoprävention kann die operative Therapie bei FAP derzeit nicht ersetzen und auch die kolonoskopisch- gastroscopische Überwachung nicht patientenfreundlicher (längere Intervalle) gestalten.**
- **Bei attenuierter FAP kann Celecoxib die Proktokolektomie hinauszögern, manchmal sogar verhindern.**
- **Bessere Erfolge in Kombination mit endoskopischen Maßnahmen!**

**2001 zugelassen (EMA) 2011 wurde die Indikation von Pfizer aufgrund fehlender Postmarketing-Daten zurückgezogen.**

# **TAKE HOME MESSAGE**

## **Endoskopie bei adenomatösen Polyposesyndromen**

**Heilung der Erkrankung durch Chirurgie ist nicht möglich!**

**Meist Patienten ohne Kolo(rektum) → „organsparende“ Therapie!**

**Verbesserte endoskopische Visualisierung (NBI) erhöht Detektionsrate**

**Therapeutische Endoskopie verhindert die Tumorentstehung durch Downstaging (PA, EMR, ESD, APC, Papillektomie).**

**Lebenslange, engmaschige, aggressive endoskopische Überwachung erforderlich! Herausforderung für Arzt und Patient!**

**Operative Resektionen nur, wenn absolut keine Eignung für endoskopische Therapien.**