



## **Samenvatting van het proefschrift**

K.S. Boparai

*"The serrated neoplasia pathway"*

**Promotiedatum:** 9 december 2011

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. P. Fockens

Prof. dr. C.J.M. van Noesel

**Co-promotores:**

Dr. E. Dekker

Prof. dr. E.M.H. Mathus-Vliegen

### Deel I: Klinisch onderzoek – Colorectaal kanker risico

Hyperplastisch polyposis syndroom (HPS) is een aandoening die zich kenmerkt door de aanwezigheid van multipole serrated poliepen maar ook conventionele adenomen en is geassocieerd met een verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC). In hoofdstuk 2 toonden wij in een groot multi-centre HPS cohort aan dat een derde van de HPS patiënten die zich presenteerde al sprake was van een gelijktijdig CRC. Daarnaast werden er bij nog 7% van de HPS patiënten CRC ontdekt ondanks endoscopische surveillance (intervalcarcinomen). Serrated poliepen en niet adenomen bleken significant geassocieerd met de aanwezigheid van CRC wijzend op de aanwezigheid van een overheersend 'serrated pathway' naar CRC. In hoofdstuk 3 werd de incidentie van poliepen en CRC in eerste-graads familieleden beschreven en vergeleken met de algemene bevolking. Onze resultaten toonden een verhoogd relatief risico voor zowel CRC (RR: 3.7-7.8) als HPS (RR: 13-121) in vergelijking met de algemene bevolking. Hierom zijn screening coloscopieën voor deze hele groep geïndiceerd zolang er geen genetische markers bekend zijn die ons kunnen helpen hoog-risico individuen te identificeren.

### Deel II: Moleculair onderzoek – Colorectaal kanker routes

Hoewel een onderliggend genetische aandoening aannemelijk is, is er tot nog toe geen genetische oorzaak voor HPS ontdekt. Er zijn echter studies beschreven waarbij patiënten met een bekend genetische aandoening multipole serrated poliepen hadden. In hoofdstuk 4 toonden wij aan in een cohort MYH-associated polyposis (MAP) patiënten dat bijna de helft van de

patienten minstens 1 serrated poliep had en dat 18% HPS had. Wij vonden een causaal verband tussen serrated poliepen en MYH-deficientie door de detectie van specifieke G:C→T:A transversies in de KRAS gen van deze poliepen. In hoofdstuk 5 konden wij geen duidelijk causaal verband aantonen tussen serrated poliepen en Lynch syndroom aangezien deze poliepen geen MMR-uitval toonden. Bij Lynch syndroom patienten met enkele serrated poliepen werden echter in significant lagere frequenties (in vergelijking met een controle groep) BRAF mutaties aangetoond. Deze bevinding suggereert dat een associatie tussen deze poliepen en Lynch syndroom niet uitgesloten is. In hoofdstuk 6 toonden wij aan dat in patienten met HPS, CRCs zich voornamelijk ontwikkelen via een serrated CRC pathway (voornamelijk rechtszijdig) en in mindere mate via de WNT-pathway doordat de meerderheid van de CRCs een BRAF mutatie hadden. Tevens leverden wij nieuw ondersteunend bewijs voor een serrated CRC pathway door in combinatie (serrated poliep –CRC) lesies, identieke BRAF mutaties aan te tonen in beide componenten. Aangezien CRCs zo klein als 4mm kunnen zijn, lijkt verwijdering van alle poliepen  $\geq 3$ mm zinvol en vooral rechtszijdige serrated poliepen.

### Deel III Endoscopische imaging – Detectie en differentiatie van poliepen

Detectie en verwijdering van hoog-risico poliepen is van groot belang bij het voorkomen van CRC in HPS patienten. Nieuwe endoscopische technieken zoals narrow-band imaging (NBI) en autofluorescentie imaging (AFI) zouden hieraan kunnen bijdragen. In hoofdstuk 7 werd NBI vergeleken met high-resolution endoscopie (wit-licht) met betrekking tot het percentage gemiste poliepen. NBI toonden significant lagere percentages gemiste poliepen dan high-resolution endoscopie en lijkt derhalve waardevol te zijn voor de detectie van poliepen in HPS. In hoofdstuk 8 beschreven we het gebruik van NBI, AFI en high-resolution endoscopie voor de differentiatie van poliepen. Geen van de modaliteiten toonden een voldoende diagnostische accuratesse om hoog risico sessile serrated adenomas van relatief 'onschuldige' HPs te onderscheiden. NBI was echter wel waardevol voor de differentiatie tussen hyperplastische poliepen adenomen. ◀