



Samenvatting van het proefschrift

Maartje Nielsen

"Clinical and molecular aspects of *MUTYH*- and *APC*-associated polyposis"

Promotiedatum: 10 maart 2011

Universiteit: Universiteit Leiden

Promotores:

Prof. Dr. M.H. Breuning

Prof. Dr. H. Morreau

Prof. Dr. H.F.A. Vasen

Co-promotor:

Dr. F.J. Hes

De tot nu toe meest voorkomen oorzaken van een erfelijke aanleg voor darmkanker zijn Lynch syndroom, APC-geassocieerde polyposis en *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP). Dit proefschrift beschrijft in het bijzonder de klinische consequenties van het meest recente (in 2002) ontdekte syndroom, MAP. Dit syndroom erft -in tegenstelling tot Lynch en APC-geassocieerde polyposis, recessief over. Patiënten met MAP ontwikkelen (meestal) tussen de 10 en 500 poliepen en hebben een hoog risico om darmkanker te ontwikkelen als er geen preventief onderzoek van de darm wordt verricht. Verder werd er in dit proefschrift aangetoond dat patiënten met de homozygote G382D mutatie een milder beloop, minder kans op darmkanker, hebben dan patiënten met een homozygote Y179C mutatie. Ook bleek dat een carcinoom in een MAP patiënt zich onderscheidt van andere sporadische carcinomen doordat deze vaker slijmvormend en rechtsgelegen zijn, er meer infiltrerende lymfocyten zijn en er vaker een hotspotmutatie in het *KRAS*-gen voorkomt. De overleving van een MAP-patiënt met darmkanker bleek uit ons onderzoek beter te zijn dan voor iemand uit de algemene bevolking met darmkanker, waarschijnlijk vanwege een gunstig effect op de immuunrespons. MAP-patiënten hebben behalve een risico op darmkanker ook een risico van 4% op het ontwikkelen van een carcinoom in het duodenum en een licht verhoogd risico op carcinomen in de eierstok, blaas en huid. Het advies is om met preventief darmonderzoek te beginnen op de leeftijd van 18-20 jaar en onderzoek van de maag en duodenum vanaf 25-30 jaar. Het risico voor darmkanker in *MUTYH*-heterozygoten is slechts marginaal verhoogd (1,1 tot 1,3 keer). Het risico in familieleden van MAP-patiënten met een heterozygote *MUTYH* mutatie is om nog onbekende oorzaak sterker verhoogd, namelijk zo'n twee keer. ◀