

CARTAS AL DIRECTOR

Adenocarcinoma of the colon associated with hyperplastic polyposis**Adenocarcinoma de colon asociado a poliposis hiperplásica****The case**

A 24-year-old woman presented with a history of chronic watery diarrhea associated to abdominal pain and weight loss. Her father had died of cirrhosis at the age of 47 and her grandmother had died from colorectal cancer at the age of 69.

A colonoscopy revealed multiple sessile polyps scattered throughout the colon (ranging from 3 to 15 mm), and a large, villous looking lesion located in the ascending colon (Fig. 1). The lesion was biopsied and several polypectomies were performed. The histology was compatible with an adenoma with high grade dysplasia and hyperplastic polyps, respectively.

Total colectomy with ileo-rectal anastomosis was performed. The specimen analysis revealed a mucinous adenocarcinoma of the ascending colon and the existence of 70 hyperplastic polyps and serrated adenomas in the remaining mucosa, none of which presented high grade dysplasia or carcinoma. Molecular analysis of the adenocarcinoma revealed a microsatellite stable tumor, BRAF mutation and CpG Island Methylator Phenotype (CIMP high). No KRAS mutation was identified.

Genetic analysis was negative for germline mutations in APC and MYH genes.

Discussion

This young female patient has a colorectal cancer (CRC) in the setting of a hyperplastic polyposis syndrome (HPPS). HPPS is a rare preneoplastic condition characterized by the existence of multiple hyperplastic polyps in the colorectal mucosa. CRC risk is actually unknown, but can be over 50%.¹ CRC risk can be increased in patients with numerous, large or dysplastic polyps. This case fulfills the WHO criteria for HPPS diagnosis, since there were more than thirty hyperplastic polyps dispersed throughout the colon.

It has been proposed that HPPS could represent a paradigm for the “serrated pathway” of colorectal carcinogenesis, in which progression would occur through the Hyperplastic polyp (HP) > Serrated adenoma (SA) > CRC sequence. This pathway is thought to be expressed in sporadic CRC arising mainly from the right colon, with BRAF

mutation, methylator phenotype and microsatellite instability (MSI). Although the “serrated pathway” is obviously important in HPPS patients, there seems to be a great heterogeneity in the pathology and molecular characteristics of the colorectal neoplasia in these patients. In fact, Carvajal-Carmona et al could not demonstrate a higher prevalence of MSI in colorectal neoplasia of 32 patients with HPPS, even if they had a higher frequency of BRAF or KRAS mutations.² These authors demonstrated that polyps of HPPS patients have either BRAF or KRAS mutations, but not both. Also demonstrating the variety of clinical–pathological pictures in HPPS is the recent report of HP and SA in patients with MYH-associated polyposis.³ The fact that there is no known genetic basis for this syndrome increases the difficulty in explaining such a wide variety. It is possible that this syndrome represents a unique entity that increases the susceptibility to several subtypes of colorectal neoplasia or that there are in fact several diseases enclosed in the HPPS phenotype.

Management strategies for patients with HPPS and their families are not well-defined. Current guidelines acknowledge the increased CRC risk of this condition and suggest increased endoscopic surveillance.⁴

We offered the patient annual endoscopic surveillance of the rectal stump with narrow banding imaging.⁵ Screening

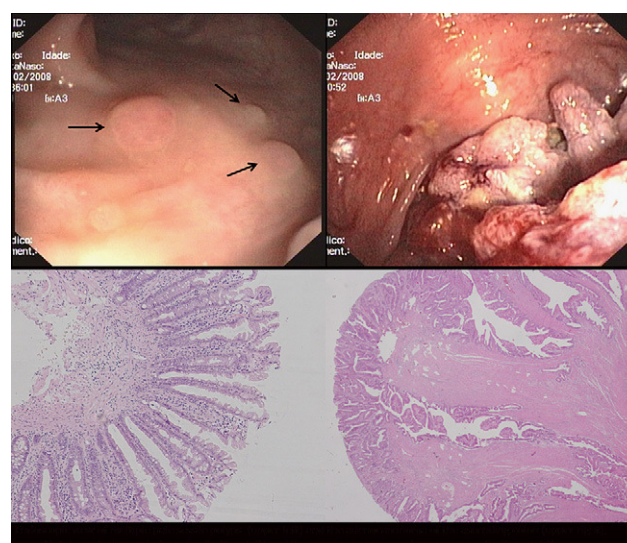


Figure 1 Endoscopy view of multiple pale sessile polyps (upper left) and the adenocarcinoma of the ascending colon (upper right); histology of a hyperplastic polyp (bottom left) and the invasive mucinous adenocarcinoma (bottom right).

colonoscopy with NBI was also offered to the patient's first degree relatives and no colorectal polyps were found.

References

1. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47.
2. Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol*. 2007;212:378–85.
3. Boparai KS, Dekker E, van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008;135:2014–8.
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on

Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:130–60.

5. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:25–46.

Pedro Bastos*, Helder Cardoso, Frederico Ferreira, Pedro Pimentel-Nunes, Carla Bartosch, Conceição Souto-Moura, Armando Ribeiro and Guilherme Macedo

Hospital S. Joao, Departamento de Gastroenterología, Porto, Portugal

*Corresponding author.

E-mail address: pedrobasta@gmail.com (P. Bastos).

doi:10.1016/j.gastrohep.2010.01.011

¿Hasta cuándo mantener el tratamiento combinado de biológicos e inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal?

How long should combined therapy with biological and immunomodulatory agents be maintained in inflammatory bowel disease?

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo de opinión de los doctores F. Gomollón y J.P. Gisbert¹ publicado recientemente en *Gastroenterología y Hepatología*. En este artículo se defiende que, aunque el tratamiento combinado con agentes biológicos e inmunomoduladores es más eficaz para obtener la remisión clínica y mantenerla durante los primeros meses, por razones de coste y seguridad debe tenderse a la monoterapia una vez la remisión clínica se ha logrado y/o mantenido durante un tiempo razonable. Coincidimos en la práctica totalidad de las opiniones y valoraciones que en él se expresan, excepto en lo que concierne al «mantenimiento de la remisión». En este apartado, los autores defienden la idoneidad de retirar los inmunomoduladores y seguir monoterapia con biológicos en todos los pacientes con enfermedad luminal y fracaso previo de inmunomoduladores; por otra parte, en los pacientes que no hubiesen sido tratados con inmunomoduladores previamente, los autores opinan que la monoterapia con inmunomoduladores es razonable si bien no será suficiente en un número importante de pacientes.

La retirada de biológicos en pacientes con enfermedad de Crohn luminal que han mantenido la remisión bajo tratamiento combinado ha sido evaluada en muy pocos estudios. Los 2 estudios publicados hasta el momento, basados en práctica clínica y con un número escaso de pacientes,

sugieren que alrededor del 60% de los pacientes mantienen la remisión clínica a los 12 meses^{2,3}. Más recientemente, un estudio realizado por el GETAID francés solo publicado en forma de *abstract*⁴, y posteriormente al envío del artículo de Gomollón y Gisbert¹, ha evaluado la retirada del biológico en 115 pacientes en tratamiento combinado durante un mínimo de 12 meses y en remisión libre de esteroides por un mínimo de 6 meses. La probabilidad de mantenerse en remisión al año fue del 57%, confirmando los resultados obtenidos en los estudios anteriormente citados. Cabe destacar que en estos 3 estudios los biológicos se introdujeron según práctica clínica, por lo que en su mayoría esto se produjo tras el fracaso de los inmunomoduladores. Además, el estudio francés constató que los niveles valle bajos de infliximab, una concentración baja de Hb, la presencia de lesiones endoscópicas y niveles séricos elevados de proteína C reactiva eran factores predictivos independientes de recaída, de forma que solo 3 de los 26 pacientes (11%) que en el momento de retirar el biológico presentaban uno o ninguno de estos factores presentaron recaída clínica tras una media de 12 meses de seguimiento. Por último, tanto el estudio de GETAID como un estudio retrospectivo recientemente publicado⁵ han demostrado que, contrariamente a lo que se creía, la reintroducción de infliximab no se asocia a un mayor riesgo de fenómenos de inmunogenicidad, sugiriendo que administrar «cursos» del fármaco (a diferencia de administrar infusiones «a demanda») puede suponer una estrategia válida y segura que debería ser adecuadamente evaluada.

A pesar de lo que pueda parecer *a priori* razonable o lógico, ningún estudio (ni los que proceden de la práctica clínica) ha indicado que el uso previo de inmunomoduladores sea un factor predictivo de respuesta a los biológicos y mucho menos de recaída tras su retirada. Por tanto, a tenor de los datos expuestos, entendemos que el tratamiento combinado es superior en eficacia a la monoterapia; sin embargo, por cuestiones de seguridad, podría (o debería) plantearse la monoterapia en aquellos pacientes que