



Samenvatting van het proefschrift

J.R. ten Hove

"Dysplasia in IBD: towards an improved risk stratification"

Promotiedatum: 29 oktober 2019

Universiteit: Universiteit Utrecht

Promotores:

Prof. dr. P.D. Siersema

Copromotores:

Dr. B. Oldenburg

Inflammatoire darmziekten (IBD), zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, zijn chronische ontstekingsziekten die gekenmerkt worden door opvlammingen, afgewisseld met periodes van remissie. Indien de ziekte langdurig bestaat en een groot gedeelte van de dikke darm betrokken is, bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van dikke darmkanker (colorectaal carcinoom, CRC). Op dit moment wordt aangenomen dat in dit geval het cumulatieve risico op dikke darmkanker ongeveer 5% bedraagt na een IBD-ziekte duur van 20 jaar.

Er zijn een aantal factoren die het risico op dikke darmkanker verder vergroten, zoals aanhoudende ziekteactiviteit en de gelijktijdige aanwezigheid van primair scleroserende cholangitis (PSC). Het ontstaan van CRC in een gebied van eerdere ontsteking wordt voorafgegaan door het ontstaan van laaggradige en hooggradige dysplasie. De dysplastische laesies die geassocieerd zijn met colitis zijn in veel gevallen vlak van aard en moeilijk op te sporen.

Indien er bij patiënten minimaal 8 jaar sprake is van IBD en ten minste 30% van het colon is aangedaan, wordt gestart met endoscopische surveillance. Het doel van deze surveillance is het opsporen en verwijderen van gebieden

met dysplasie en CRC in een vroeg stadium om daarmee sterfte aan de gevolgen hiervan in deze patiëntgroep te verminderen.

Wij onderzochten door middel van retrospectief en prospectief onderzoek de huidige manier van surveillance bij IBD-patiënten, met als doel de risicostratificatie voor de individuele patiënt te kunnen verbeteren. In het eerste deel van dit proefschrift richten we ons met name op de differentiatie tussen hoog- en laag-risicopatiënten. In het tweede deel ligt de nadruk op het verbeteren van technieken die gebruikt worden om dysplasie op te sporen en te verwijderen.

In hoofdstuk 2 beschrijven we een studie onder 1911 patiënten die surveillance van het colon ondergingen in de periode tussen 2000 en 2015. In het bijzonder richten we ons op de subgroep van patiënten bij wie tevens sprake is van PSC, een chronische leverziekte die geassocieerd is met IBD. Patiënten met zowel PSC als IBD hebben een nog hoger risico om CRC te ontwikkelen. Bij patiënten bij wie reeds laaggradige dysplasie (LGD) was ontdekt, bleek er ook een hogere incidentie van CRC te bestaan tijdens follow-up. Daarnaast bleek dat bij PSC-patiënten vaker sprake was van LGD die niet goed te visualiseren was. Patiënten met PSC-IBD vormen dus een hoog risicogroep, bij wie intensievere surveillance dient plaats te vinden. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is nog niet volledig opgehelderd, maar zou te maken kunnen hebben met de mate van ontstekingsactiviteit of de samenstelling van gal in het colon.

Op dit moment bevelen internationale richtlijnen aan om IBD-surveillance uit te voeren met behulp van chromoendoscopie (CE), waarbij tijdens de coloscopie blauwe kleurstof wordt aangebracht op het oppervlak van de mucosa. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat met behulp van CE meer dysplastische laesies worden opgespoord dan met standaard-definitie wit licht endoscopie (WLE). In hoofdstuk 3 werden bij 159 patiënten laesies met LGD in kaart gebracht en onderverdeeld naar de endoscopische techniek waarmee zij waren gevisualiseerd (CE, standaard-definitie WLE en hoge-definitie WLE). Bij follow-up waren er tussen deze groepen geen significante verschillen in het risico op CRC. Bovendien was bij deze patiënten met LGD het totale aantal CRC's dat optrad laag (omgerekend 1.34 per 100 jaar).

In het vierde hoofdstuk richtten we ons op de categorie patiënten die IBD-surveillance ondergaan, maar desondanks een relatief laag risico hebben op CRC. Hiervoor hadden we een database samengesteld met patiënten uit Nederland, de Verenigde Staten en Canada, die allen routinematig endoscopische surveillance ondergingen. Onder de patiënten die geen hoog-risico kenmerken lieten zien, werd een indeling gemaakt naar de bevindingen bij de eerst bekende coloscopie. Indien bij deze patiënten bij de index coloscopie geen dysplasie, stricturen, pseudopoliepen of tekenen van

ontsteking werden gezien, werd deze coloscopie geclassificeerd als 'negatief'. Patiënten bij wie achtereenvolgens twee negatieve coloscopieën hadden plaatsgevonden, trad geen hooggradige dysplasie of CRC op tijdens de follow-up. Bij de overige patiënten varieerde de incidentie tussen de 0.29 en 0.76 per 100 jaar. Patiënten met twee achtereenvolgende negatieve coloscopieën en geen andere risicofactoren komen dus wellicht in aanmerking voor minder intensieve surveillance.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie bij patiënten met IBD die een colectomie hebben ondergaan. Aangezien hierbij het grootste deel van het colon verwijderd wordt, vallen deze patiënten doorgaans niet meer onder de subgroep die reguliere IBD-surveillance aangeboden krijgt. Toch is het risico op het ontwikkelen van CRC niet geheel verdwenen, indien hierbij het rectum niet verwijderd wordt. Wij brachten in deze studie 250 patiënten met IBD in kaart bij wie een zogenaamde rectumstomp ten minste 12 maanden aanwezig is geweest. Gedurende de follow-up periode, bleek het risico op een rectumcarcinoom 3.9 per 1000 jaar. In het tweede deel van de studie onderzochten we de niet-maligne complicaties na colonchirurgie bij IBD-patiënten. Patiënten met een rectumstomp bleken geen meetbare verschillen in kwaliteit van leven te hebben ten opzichte van patiënten bij wie ook het rectum was verwijderd. In deze laatstgenoemde groep was er wel sprake van een hogere frequentie van urologische en seksuele problematiek. Dit maakt de beslissing om het rectum te behouden, dan wel chirurgisch te verwijderen, lastig. Hoewel de afwegingen hierbij persoonlijk zijn, dient bij hoog risicopatiënten (zoals patiënten die eerder dysplasie hebben gehad) de drempel tot het preventief verwijderen van het rectum lager te zijn.

Doordat dysplastische laesies steeds beter te visualiseren zijn, neemt de kans op het succesvol verwijderen van dysplasie toe. Een van de aanbevelingen bij het endoscopisch verwijderen van dysplasie, is het nemen van bipten van de omliggende mucosa. Aangezien deze aanbeveling niet wordt onderbouwd door enig bewijs, verrichtten wij in hoofdstuk 7 een analyse naar de opbrengst van deze bipten. Hiervoor brachten we 140 dysplastische laesies in kaart waarbij omgevingsbipten waren genomen. Het aantal afgenomen omgevingsbipten per laesie varieerde tussen 1 en 6 en in slechts 5% van de gevallen was er sprake van dysplasie in deze bipten. Daarbij hadden deze bevindingen geen aantoonbare consequenties en werden er bij follow-up geen hooggradige dysplasie of CRC gevonden. Met het oog op deze resultaten dient naar onze mening het routinematig afnemen van omgevingsbipten te worden heroverwogen.

Naast verbeteringen in het visualiseren van dysplasie, nemen ook de mogelijkheden met betrekking tot endoscopische resectietechnieken toe. Hoofdstuk 8 beschrijft een groep patiënten bij wie IBD-geassocieerde

dysplasie met een omvang van meer dan 2cm endoscopisch werd verwijderd. Doordat bij deze patiënten het colon is beschadigd door eerdere ontstekingsactiviteit, waren de procedures technisch moeilijk en dienen deze alleen worden uitgevoerd door endoscopisten met ruime ervaring. Daarnaast was er bij follow-up in enkel geval sprake van terugkerende laesies, waarvoor herhaalde endoscopische resectie of chirurgische resectie noodzakelijk was. Het kan daarom geconcludeerd worden dat de endoscopische verwijdering van grote laesies in selecte gevallen een veilige manier is om chirurgische resectie te omzeilen of eventueel uit te stellen.

In hoofdstuk 6 en 9 bespreken we de huidige moderne endoscopische technieken die worden toegepast bij IBD-surveillance. Veruit de meest ingrijpende verandering is de introductie van CE geweest, nadat bleek dat met deze techniek meer dysplasie kan worden opgespoord dan met standaard-definitie WLE. Hoewel de richtlijnen CE op dit moment aanbevelen als de techniek van voorkeur bij IBD-surveillance, bestaat er toch discussie over de meerwaarde van CE bij het gebruik van de inmiddels gangbare moderne apparatuur. Toekomstige studies dienen uit te wijzen of CE inderdaad zijn positie als gouden standaard behoudt. Daarnaast is er behoefte aan minder invasieve manieren van screening, bijvoorbeeld met behulp van biomarkers in bloed of ontlasting.

Een molecuul dat mogelijk als biomarker kan fungeren is microRNA, een vorm van niet-coderend RNA dat onder andere voorkomt in bloed. In onderzoek bij andere patiëntpopulaties konden met behulp van microRNA-profielen prognostische en diagnostische uitspraken worden gedaan. In hoofdstuk 10 werd in een prospectieve setting de waarde van microRNAs als non-invasieve markers van dysplasie onderzocht. Hiervoor werd bij 42 patiënten de expressie van 758 microRNAs in kaart gebracht en vergeleken tussen IBD-patiënten met en zonder dysplasie. Hoewel er voor vijf microRNAs een verschil in expressie kon worden gedetecteerd, werden deze resultaten niet gevalideerd in een tweede onafhankelijke groep patiënten.