



Samenvatting van het proefschrift

Bjorn van Heumen

"Treatment and chemoprevention of familial duodenal adenomatosis"

Promotiedatum: 23 oktober 2013

Universiteit: Radboud Universiteit Nijmegen

Promotor:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Prof. dr. ir. E. Kampman

Co-promotor:

Dr. F.M. Nagengast

Dr. W.H.M. Peters

Sinds colectomie bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP) als een standaard maatregel wordt uitgevoerd ter voorkoming van darmkanker, is de prognose van deze erfelijke ziekte aanzienlijk verbeterd. Momenteel is duodenumkanker een van de belangrijkste kanker gerelateerde doodsoorzaken. De klinische uitdaging is het tijdig identificeren van patiënten met hoog risico adenomen en het ingrijpen voordat progressie tot kanker is opgetreden, aangezien duodenumkanker een slechte prognose heeft. Profylactische duodenectomie kan een langere ziektevrije periode bieden, maar deze radicale chirurgische ingreep gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, zoals beschreven in Sectie A van het proefschrift. Daarnaast wordt hierin het belang van het verrichten van een coloscopie bij patiënten met sporadische duodenum adenomen onderstreept, aangezien deze geassocieerd lijken voor te komen met colorectale tumoren. Om de noodzaak voor radicale profylactische chirurgie te voorkomen zou chemopreventie wenselijk zijn. In Sectie B worden de effecten van potentieel werkzame middelen verkent om chemopreventieve behandelingsstrategieën voor duodenale adenomatosis in patiënten met FAP te kunnen ontwikkelen. Hierbij werd gebruik gemaakt van gastrointestinale tumorcellijnen als onderzoeksmodel. Om de anti-carcinogene eigenschappen van curcumine, quercetine en omega-3 vetzuur eicosapentaëenzuur te kunnen verklaren, lijkt inductie van de mucosale ontgiftingscapaciteit via fase II ontgiftingsenzymen geen factor van betekenis. Wel werd vastgesteld dat combinatiebehandeling van lage dosis celecoxib met ursodeoxycholzuur groei remmende effecten heeft in tumorcellijnen. In sectie C vervolgens, worden de resultaten beschreven van de multicentrum gerandomiseerde klinische trial in patiënten met FAP. Het effect op duodenum adenomen van de behandeling met celecoxib & ursodeoxycholzuur versus celecoxib & placebo

werd bestudeerd. Hoewel celecoxib de duodenale poliep dichtheid vermindert, blijkt toevoeging van ursodeoxycholzuur aan de behandeling met celecoxib dit effect teniet te doen. Mucosale bescherming tegen kankerverwekkende stoffen en het beschermingsmechanisme van geprogrammeerde celdood blijkt bij patiënten met FAP lager dan bij niet-FAP patiënten, hetgeen zou kunnen bijdragen aan een verhoogde gevoeligheid voor maligne transformatie. Bij langdurig gebruik van celecoxib in chemopreventieve behandel-schema's dienen de gunstige effecten te worden afgewogen tegen de (risico's op) bijwerkingen. Toekomstige studies dienen lage doseringen celecoxib en ursodeoxycholzuur, in combinatie met andere potentiële anti-carcinogene middelen, als mogelijke chemopreventieve opties te blijven evalueren. ◀