



Samenvatting van het proefschrift
Fiona D.M. van Schaik

"New insights into inflammatory bowel disease and colitis-associated neoplasia"

Promotiedatum: 15 november 2012
Universiteit: Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. dr. P.D. Siersema
Prof. dr. F.J.W. ten Kate

Co-promotor:
Dr. B. Oldenburg

Colitis ulcerosa (CU) en de ziekte van Crohn (ZvC) zijn chronische ontstekingsziekten van de darm (inflammatory bowel diseases ofwel IBD) waarvan het ziektebeloop gekenmerkt wordt door periodes van actieve ontsteking van de darm, afgewisseld door periodes van remissie. Chronische ontsteking maakt de darmmucosa kwetsbaar voor het ontstaan van dysplastische ofwel neoplastische veranderingen, die naar verloop van tijd kunnen leiden tot het ontstaan van colorectaal kanker. Multipelen factoren zijn betrokken bij het ontstaan van IBD en de geassocieerde neoplasie van de darm. In dit proefschrift worden nieuwe inzichten beschreven in het ontstaan van IBD en ontstekingsgerelateerde neoplasie.

DEEL I: NIEUWE INZICHTEN IN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

In Hoofdstuk 2 beschrijven wij de waarde van serum markers als voorspellers voor het ontstaan van IBD. In eerdere studies werd aangetoond dat verschillende antilichamen, waaronder anti-neutrofiële cytoplasmatische antilichamen en antimicrobiële antilichamen, frequent aanwezig zijn in het serum van patiënten bij wie al langer de diagnose ZvC of CU bekend is. In een groot Europees cohort onderzochten wij of deze serum markers het optreden van de ZvC en CU kunnen voorspellen. We concludeerden dat het mogelijk is met een combinatie van serum markers het ontstaan van IBD te voorspellen bij individuen afkomstig uit een laagrisico populatie. Deze markers zouden daarom in de toekomst ingezet kunnen worden als screeningstest om individuen met een verhoogd risico op IBD te identificeren. Dit maakt onderzoek in een vroege fase, voorafgaand aan diagnose IBD, mogelijk en zou uiteindelijk kunnen leiden tot vroege interventie bij individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van IBD.

Verschillende genen zijn geassocieerd met IBD, zoals genen betrokken bij de aangeboren immuniteit en genen betrokken bij autofagie. In muismodellen van ontsteking is ontdekt dat een nieuw gen, de 'farnesoid X receptor (FXR)' genoemd, ontstekingsremmende effecten teweegbrengt wanneer dit gen gestimuleerd wordt door een synthetische FXR agonist. In eerder onderzoek is echter gebleken, dat in een ongestimuleerde toestand de expressie van dit gen in het ileum van patiënten met de ZvC lager is. In Hoofdstuk 3 onderzochten wij daarom bij patiënten met de ZvC het effect van FXR-activatie door middel van een synthetische FXR agonist. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was, dat het mogelijk blijkt om FXR te activeren door middel van de FXR-agonist chenodeoxycholzuur. Daarnaast bleek dat er hierbij geen verschillen zijn tussen patiënten met de ZvC en gezonde controles. Deze bevindingen suggereren dat FXR agonisten een potentiële therapeutische rol hebben binnen deze patiëntencategorie.

DEEL II: NIEUWE INZICHTEN IN ONTSTEKINGSGERELATEERDE NEOPLASIE

In het tweede deel van dit proefschrift beschrijven we nieuwe inzichten in de diagnose en preventie van ontstekingsgerelateerde neoplasie. In Hoofdstuk 4 geven we een uiteenzetting over de endoscopische en histopathologische kenmerken van ontstekingsgerelateerde neoplasie. In dit hoofdstuk benadrukken wij het belang van regelmatig en structureel overleg tussen pathologen en MDL-artsen, aangezien het herkennen en classificeren van dysplasie een uitdaging blijft voor beide specialismen. Wij denken dat intensieve communicatie tussen beide disciplines noodzakelijk is om een gedegen beleid te formuleren voor individuele IBD patiënten. In Hoofdstuk 5 onderzochten wij bij IBD patiënten de kans op het voortschrijden van laaggradige dysplasie (LGD) en indefinite (onzekere) dysplasie (IND) naar hooggradige dysplasie (HGD) en colorectaal kanker. Wij onderzochten dit op basis van de oorspronkelijke diagnose, als ook na revisie door een panel van drie expert pathologen. Na een zorgvuldige revisie van de histologische diagnose bleek dat de 5-jaars kans op progressie naar HGD en colorectaal kanker toenam bij patiënten met een bevestigde LGD diagnose, terwijl deze kans afnam bij patiënten met een bevestigde IND diagnose. Met deze studie toonden wij aan dat de diagnose LGD of IND, en daarmee de prognose met betrekking tot het ontstaan van HGD of colorectaal kanker, sterk afhankelijk is van de interpretatie door de patholoog die het weefsel beoordeelt. Deze bevindingen zijn van groot belang voor specialisten bij het nemen van klinische en therapeutische beslissingen bij patiënten met LGD of IND en benadrukt het belang van een zorgvuldige revisie door een expert patholoog. Aangezien er in deze studie geen klinische factoren werden gevonden die geassocieerd zijn met het ontstaan van HGD of colorectaal kanker, onderzochten wij in Hoofdstuk 6 bij patiënten met CU en LGD of IND de voorspellende waarde van een serie immunohistochemische markers voor het ontstaan van HGD of colorectaal kanker. Uit dit onderzoek kwam co-expressie van p53 en AMACR als beste voorspeller naar voren. Wij concludeerden dat co-expressie van p53 en AMACR gebruikt zou kunnen worden als een marker voor neoplastische progressie bij patiënten met UC en

een diagnose van LGD of IND. In de dagelijkse praktijk zou de bepaling van p53/AMACR co-expressie de specialist kunnen helpen bij het identificeren van patiënten met dysplasie en een verhoogd risico op HGD of CRC, wat zou kunnen leiden tot een meer persoonlijke benadering met betrekking tot surveillance en behandeling.

In Hoofdstuk 7 werd het risico van adenomen op ernstigere vormen van dysplasie of kanker onderzocht bij patiënten met IBD. Wij vergeleken het risico op colorectale neoplasie in een groot cohort IBD patiënten met een adenoom met twee andere cohorten, namelijk 1. IBD patiënten zonder een adenoom, en 2. patiënten met een adenoom maar zonder IBD. IBD patiënten met een adenoom bleken het hoogste risico te hebben op het ontwikkelen van HGD en CRC vergeleken met beide andere cohorten. Op grond van deze bevindingen concludeerden wij dat adenomen bij een patiënt met IBD volledig verwijderd moeten worden en dat deze patiënten door middel van surveillance nauwgezet vervolgd moeten worden. Eerdere studies hebben een chemopreventief effect laten zien van aminosalicylaten (5-ASA) op het ontstaan van CRC bij patiënten met IBD. Aminosalicylaten zijn de meest voorgeschreven ontstekingsremmende medicijnen bij patiënten met de ZvC of UC. Thiopurines, waaronder azathioprine en 6-mercaptopurine, zijn systemische immunomodulatoren die veel gebruikt worden als onderhoudstherapie bij patiënten met de ZvC of UC. Een chemopreventief effect is niet eerder beschreven bij patiënten die thiopurines gebruiken. In Hoofdstuk 9 onderzochten we het verband tussen thiopurinegebruik en het ontwikkelen van HGD of CRC. Thiopurinegebruik bleek geassocieerd te zijn met een fors verlaagd risico op het ontstaan van HGD en colorectaal kanker, terwijl dit effect bij aminosalicylaten niet aanwezig was. Thiopurines hebben echter cytotoxische en immunosuppressieve eigenschappen, en in eerdere studies is bij zowel patiënten met een orgaantransplantatie als IBD patiënten een verband aangetoond tussen langdurig thiopurinegebruik en het ontstaan van maligniteiten. In Hoofdstuk 10 hebben we daarom het risico op basaal- en plaveiselcelcarcinomen van de huid (ook wel 'non-melanoma skin cancer (NMSC)' genoemd) onderzocht bij IBD patiënten die thiopurines gebruiken. In tegenstelling tot eerdere studies, bleek thiopurinegebruik in ons onderzoek niet geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van NMSC. Wij concludeerden dat thiopurines veilig gebruikt kunnen worden bij IBD patiënten die een indicatie hebben voor het gebruik van deze medicatie. Een prospectieve studie met vooraf vastgestelde eindpunten, waarbij gestratificeerd wordt voor geografisch gebied, is echter nodig om uitsluitsel te kunnen geven over het daadwerkelijke verband tussen thiopurinegebruik en NMSC. ◀