



Samenvatting van het proefschrift

M.M.H. Claessen

"Colorectal carcinogenesis in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 23 november 2010

Universiteit: Universiteit Utrecht

Promotores:

Prof. dr. P.D. Siersema

Prof. dr. G.J.A. Offerhuis

Co-promotor:

Dr. F.P. Vleggaar

Patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) hebben een verhoogd risico op het ontstaan van colorectaal carcinoom (CRC; 20-jaars risico 8%). Wij vonden dat het risico op CRC bij patiënten die naast IBD ook bekend zijn met de galwegaandoening primaire scleroserende cholangitis (PSC) nog veel hoger is (20-jaars risico: 31%). Uit een vergelijking van CRCs van PSC-IBD patiënten met die van IBD patiënten viel op dat het aandeel van rechtszijdige tumoren in de PSC-IBD groep beduidend hoger was dan in de IBD groep (67% vs. 36%).

Daarnaast hebben wij op verschillende manieren gekeken naar de moleculaire achtergrond van sporadische en IBD-(PSC)-gerelateerde CRCs. Microsatelliet instabiliteit werd niet aangetoond bij PSC-IBD-gerelateerde tumoren ondanks de hogere frequentie rechtszijdige tumoren. Ook was er geen verschil in voorkomen van Braf- en Kras-genmutaties en in expressie van verschillende carcinogenese-gerelateerde eiwitten, met uitzondering van Cycline D1, dat minder tot expressie kwam in IBD-CRC. Daarnaast was er meer verlies van SMAD4-expressie in darmtumoren bij IBD. Hypermethylatie kwam vaker voor in sporadische CRC dan bij IBD-CRC. Tenslotte bleek de Wnt-pathway geactiveerd te zijn in normaal colonslijmvlies van IBD-patiënten met elders in het colon CRC, wat duidt op een vroege rol van de Wnt-pathway. Dit past ook bij het zogenaamde 'field effect', waarbij normaal weefsel reeds genveranderingen laat zien die er op duiden dat het colon diffuus een verhoogde kans heeft op ontstaan van CRC.

Dit proefschrift laat zien dat de verschillen in moleculaire achtergrond tussen sporadische en IBD-tumoren in een laat (invasief) stadium niet meer duidelijk aanwezig zijn. Deze verschillen zijn mogelijk wel aanwezig in een vroeger stadium en kunnen dan geïnduceerd worden door exogene factoren zoals chronische darmontsteking (IBD) en toxische galzouten (PSC-IBD).

Meer kennis over deze factoren kan bijdragen aan een meer individueel gerichte surveillance en wellicht zelfs preventie van CRC bij (PSC-)IBD. ◀