



Samenvatting van het proefschrift

Romy Elisabeth Verbeek

"Malignant progression of Barrett's esophagus: pathogenesis, surveillance and follow-up"

Promotiedatum: 02 oktober 2014

Universiteit: Universiteit Utrecht

Promotor:

Prof. dr. P.D. Siersema

Co-promotor:

Dr. J.W.P.M. van Baal

Dr. M.G.H. van Oijen

Een Barrett slokdarm (BE) is een premaligne aandoening waarin slokdarmkanker kan ontstaan. Dit proces ontstaat via toenemende gradaties van epitheliale dysplasie en tenslotte adenocarcinoom van de slokdarm (EAC). De pathogenese van de ontwikkeling van BE en progressie naar EAC is onvoldoende bekend. Het bestuderen van aandoeningen binnen families draagt mogelijk bij aan het inzicht in de pathogenese. Dit proefschrift beschrijft de clustering van BE en EAC binnen families, waarbij genetische en omgevingsfactoren een belangrijke rol lijken te spelen. Daarnaast is de expressie en functie van Toll-lijke receptoren (TLRs) als onderdeel van het aangeboren afweersysteem in de pathogenese van BE en EAC onderzocht. De resultaten suggereren dat TLR4 activatie in BE de carcinogenese bevordert via inductie van cyclooxygenase-2 (COX-2), en dat TLR2 daarentegen mogelijk een beschermende rol speelt door stimulatie van lysosomale activiteit en endocytose. Naast de vraagtekens omtrent de pathogenese van BE en EAC bestaat er veel onduidelijkheid over de optimale surveillance en follow-up strategieën van deze patiënten. Huidige richtlijnen raden aan BE patiënten te includeren in een endoscopisch surveillance programma, met als doel het vroegtijdig opsporen van neoplastische afwijkingen. Het voordeel van een dergelijk surveillanceprogramma is echter discutabel. De resultaten van dit proefschrift laten duidelijk het voordeel van vroegtijdige surveillance van BE zien m.b.t. progressie en mortaliteit op het moment dat patiënten worden gediagnostiseerd met hooggradige dysplasie of EAC. Het relatief lage risico op progressie tot hooggradige dysplasie of EAC onderstreept echter het belang van het toepassen van risicostratificatie bij surveillance van BE patiënten in de toekomst. Daarnaast ondersteunen de resultaten de huidige praktijk m.b.t. het uitvoeren van endoscopische behandeling van hooggradige dysplasie, waarbij het effect van CO₂-cryoablatie in combinatie met endoscopische mucosale resectie in de behandeling van BE-geassocieerde

neoplasie teleurstellend is en niet veilig en effectief genoeg voor klinische toepassing. Tot slot wordt het belang van zorgvuldige follow-up benadrukt.

Samenvattend heeft dit proefschrift tot nieuwe inzichten in de rol van genetische en omgevingsfactoren in de pathogenese van BE en EAC geleid. Daarnaast wordt het effect van surveillance en follow-up strategieën beschreven, dat van groot belang is voor de BE patiëntenzorg.