



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Matrix metalloproteinases in gastric inflammation and cancer : clinical relevance and prognostic impact**

Kubben, F.J.G.M.

### **Citation**

Kubben, F. J. G. M. (2007, September 27). *Matrix metalloproteinases in gastric inflammation and cancer : clinical relevance and prognostic impact*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12356>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12356>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# List of publications



F.J.G.M. Kubben, C.L.M.V.J. van Assche, F.T. Bosman. FMRF-amide immunoreactivity in the mammalian gastroenteropancreatic neuroendocrine system. *Histochemistry* 1986; 84: 439-444

F.J.G.M. Kubben, F.T. Bosman. Proliferative activity of gastric and duodenal endocrine cells in the rat. *Histochemistry* 1989; 92: 325-329

F.J.G.M. Kubben, A. Peeters-Haesevoets, L.G.J.B. Engels, C.G.M.I. Baeten, B. Schutte, J.W. Arends, R.W. Stockbrügger, G.H. Blijham. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA): a new marker to study human colonic cell proliferation. *Gut* 1994; 35: 530-535

C.F.M. Sier, F.J.G.M. Kubben, S. Ganesh, M.M. Heerding, G. Griffioen, R. Hanemaaijer, J.H.J.M. van Krieken, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Tissue levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 are related to the overall survival of patients with gastric carcinoma. *British Journal of Cancer* 1996; 74: 413-417

F.J.G.M. Kubben, F.P. Kroon, P.C.W. Hogendoorn, P.C. Chandie Shaw, R.A. Veenendaal, A. de Roos, C.B.H.W. Lamers. Absence of Epstein-Barr virus in a gastrointestinal stromal cell tumour (GIST) in an adult Human Immunodeficiency Virus-seropositive patient with past Epstein-Barr virus (EBV) infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 1-4

F.J.G.M. Kubben, G. Griffioen, C.B.H.W. Lamers. Indien een oude patiënte een sigmoidcarcinoom heeft en haar dochter een vilieus adenoom, moet dan aan de andere kinderen een sigmoidoscopie worden geadviseerd? *Vademecum Permanente Nascholing Huisartsen* 1997; 15: 11

F.J.G.M. Kubben, G. Griffioen, C.B.H.W. Lamers. Indien een oude patiënte een sigmoidcarcinoom heeft en haar dochter een vilieus adenoom, moet dan aan de andere kinderen een sigmoidoscopie worden geadviseerd? *Internisten Vademecum* 1997; 1: 20

A.M.L. Janssen, C.B. Bosman, C.F.M. Sier, G. Griffioen, F.J.G.M. Kubben, C.B.H.W. Lamers, J.H.J.M. van Krieken, C.J.H. van de Velde, H.W. Verspaget. Superoxide dismutases in relation to the overall survival of colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer* 1998; 78: 1051-1057

A.M.L. Janssen, C.B. Bosman, W. van Duijn, M.M. Oostendorp-van de Ruit, F.J.G.M. Kubben, G. Griffioen, C.B.H.W. Lamers, J.H.J.M. van Krieken, C.J.H. van de Velde, H.W.

Verspaget. Superoxide dismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 3183-3192

A.M.L. Janssen, W. van Duijn, F.J.G.M. Kubben, G. Griffioen, C.B.H.W. Lamers, J.H.J.M. van Krieken, C.J.H. van de Velde, H.W. Verspaget. Prognostic significance of metallothionein in human gastrointestinal cancer. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 1889-1896

F.J.G.M. Kubben. Coloncarcinoom. In: J.T. Tamsma, F.P. Brukman, C.A. Duyverman-Slagter red. 2e Nascholing verpleegkundigen interne geneeskunde. Leiden: Boerhaave commissie voor postacademisch onderwijs in de geneeskunde 2004; 77-81

Q. Gao, M.J.W. Meijer, F.J.G.M. Kubben, C.F.M. Sier, L. Kruidenier, W. van Duijn, M. van den Berg, R.A. van Hogezaand, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease* 2005; 37: 584-592

F.J.G.M. Kubben, C.F.M. Sier, W. van Duijn, G. Griffioen, R. Hanemaaijer, C.J.H. van de Velde, J.H.J.M. van Krieken, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 94: 1035-1040

F.J.G.M. Kubben, C.F.M. Sier, M.J.W. Meijer, M. van den Berg, J.J. van der Reijden, G. Griffioen, C.J.H. van de Velde, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 744-751

P.C.J. ter Borg, S.W. Schalm, B.E. Hansen, H.R. van Buuren for the Dutch PBC study group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2044-2050

N.A. van der Gaag, S.M.M. de Castro, E.A.J. Rauws, M.J. Bruno, C.H.J. van Eijck, E.J. Kuipers, J.J.G.M. Gerritsen, J.P. Rutten, J.W. Greve, E.J. Hesselink, J.H.G. Klinkenbijn, I.H.M. Borel Rinkes, D. Boerma, B.A. Bonsing, C.J. van Laarhoven, F.J.G.M. Kubben, E. van der Harst, M.N. Sosef, K. Bosscha, I.H.J.T. de Hingh, L.T.H. de Wit, O.M. van Delden, O.R.C. Busch, T.M. van Gulik, P.M.M. Bossuyt, D.J. Gouma. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; Drainage vs. (direct) Operation (DROP-trial)[ISRCTN31939699]. *BMC Surgery* 2007; 7: 3

F.J.G.M. Kubben, C.F.M. Sier, M. Schram, A.M.C. Witte, R.A. Veenendaal, W. van Duijn, J.H. Verheijen, R. Hanemaaijer, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Eradication of *Helicobacter pylori* infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. *Helicobacter* 2007, in press

F.J.G.M. Kubben, C.F.M. Sier, L.J.A.C. Hawinkels, H. Tschesche, W. van Duijn, K. Zuidwijk, J.J. van der Reijden, R. Hanemaaijer, G. Griffioen, C.B.H.W. Lamers, H.W. Verspaget. Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MMP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer. *European Journal of Cancer* 2007, in press

L.J.A.C. Hawinkels, H.W. Verspaget, W. van Duijn, J.M. van der Zon, K. Zuidwijk, F.J.G.M. Kubben, J.H. Verheijen, D.W. Hommes, C.B.H.W. Lamers, C.F.M. Sier. Tissue level, activation and cellular localisation of TGF- $\beta$ 1 and association with survival in gastric cancer patients. *British Journal of Cancer* 2007, in press

J.K. Soekhoe, S. Ganesh, G. Griffioen, F.J.G.M. Kubben. Misselijkheid, braken, hikken en winderigheid. *Modern Medicine* 2007, in press



Nawoord





“Het is pas klaar als het af is.”

Het was vaak bijna klaar maar nog niet af. Daarmee heeft het schrijven van een proefschrift veel weg van het produceren van een speelfilm. Een belangrijk verschil tussen een speelfilm en een Leids proefschrift is dat in de aftiteling van een Leids proefschrift de naam van de regisseur ontbreekt. Desondanks zal blijken uit de aftiteling van deze speelfilm dat velen voor en achter de camera een steentje eraan hebben bijgedragen.

Zonder de belangeloze medewerking van de patiënten en vrijwilligers zouden de studies niet mogelijk zijn geweest.

Al jaren vormen de medewerkers van de endoscopie-afdeling aangevoerd door Bert van der Laan de spin in het web bij het verzamelen van biopsieën voor wetenschappelijk onderzoek.

Wim van Duijn, Marij Mieremet-Ooms, Johan van der Reijden, Marlies van den Berg, Marian Oostendorp-van de Ruit en Martine Heerding voerden op het laboratorium van de afdeling onder leiding van Dr.ir. Hein Verspaget en Dr. Kees Sier de vele analyses uit. Wim was bovendien zeer bedreven in het oplossen van softwareproblemen.

Dr. Roeland Hanemaaijer en Dr. Jan Verheijen (TNO Quality of Life, Biomedical Research, Leiden) ontwikkelden de BIA-bepaling en faciliteerden de bepaling van MMPs door middel van deze techniek in onze monsters.

Prof.dr. Han van Krieken, klinisch patholoog, heeft me geïntroduceerd in het geheim van de ontaarde maagkankercel. Samen hebben we de nodige avonden achter de discussiemicroscoop doorgebracht met het classificeren van de maagcarcinomen.

I would like to thank Prof.dr. Harold Tschesche, Dr. Oliver Hiller, Mr. A. Oberpichler and Ms. Vera Süwer (Dept. of Biochemistry, University of Bielefeld, Germany) for kindly performing the MMP-8 and lipocalin-2 ELISAs.

Dr. Gerrit Griffioen, Dr. Ruud van Hogezaand, Prof.dr. Ad Masclee en Dr. Roeland Veenendaal waren als klinische stafleden nauw betrokken bij de diverse studies.

Loes Niepoth heeft manuscripten uitgewerkt en onmisbare steun verleend bij de vervaardiging van dia's. Voor Loes was in Harvard Graphics® niets onmogelijk.

De toenmalige MDL-artsen in opleiding en promovendi waren nauw betrokken bij het verzamelen en analyseren van weefselmonsters. De koffiekamer van de endoscopie-afdeling vormde het zenuwcentrum waar de toestand in de wereld en andere belangrijke zaken besproken werden.

Na een eerste kennismaking met de internisten van het toenmalige Zuiderziekenhuis was alles op typisch Rotterdamse wijze ("Geen woorden maar daden") razendsnel in kannen en kruiken. Arie Berghout, Piet Batenburg, Jet Bakker, Anja van Houten, Koos Ligthart en Tjebbe Kok, ik ben jullie zeer erkentelijk voor de ondervonden steun en geboden gelegenheid om dit proefschrift af te ronden. De internisten, longartsen en MDL-artsen van de in 2002 opgerichte fusiemaatschap inwendige geneeskunde, longziekten en maag-, darm- en leverziekten Medisch Centrum Rijnmond-Zuid dank ik voor de collegiale samenwerking.

Vanaf de eerste werkdag in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam op 1 november 1997 word ik door Irene Planqué op secretariael en organisatorisch terrein perfect bijgestaan, onder meer bij het schrijven van dit proefschrift.

Sjam Ganesh en Raymond Smeets staan vandaag naast mij als paranimfen.

Beste Sjam, jouw promotie-onderzoek vormde de basis voor enkele studies in dit proefschrift. Net als in 1994 zijn we weer elkaars buurmannen in het ziekenhuis en nu ook maten, en ik vind dat heel bijzonder.

Beste Raymond, in 1996 had ik de eer bij jouw promotie paranimf te mogen zijn. Elf jaar later zijn de rollen omgedraaid en staan we eindelijk quitte.

Beste pap en mam, met vooruitziende blik hebben jullie in 1968, het jaar dat ik begon in de eerste klas van de Mariaschool, een baksteentje bijgedragen aan een handtekeningactie voor de vestiging van een medische faculteit in Maastricht. Soms verbaasd, maar altijd enthousiast, hebben jullie mijn keuzes ondersteund en daar ben ik jullie nog steeds heel dankbaar voor.

Lieve Thijs, bovenop de Etna heb jij de prachtige foto van gloeiende lava gemaakt, die symbool staat voor het onderwerp van dit proefschrift. Vlak nadat je de foto gemaakt had spetterde de lava naast ons neer. Je hebt daarmee niet het moeilijkste, maar wel het gevaarlijkste deel van het proefschrift voor je rekening genomen.

Lieve Ellen, in het dankwoord van jouw proefschrift heb je me een bepaalde titel toegedicht. Daardoor kan ik bevestigen dat ook bij jouw proefschrift het dankwoord waarschijnlijk het meestgelezen deel van het boekje geweest is. "Op naar het volgende

boekje!" was je devies en daar heb je me op alle fronten bij geholpen. Ik dank je voor je grote geduld en steun en het is ook door jou dat ik hier nu sta. Het is af.



# Curriculum vitae



## François Jozef Gerard Marie Kubben

- 1962 geboren te Geleen
- 1980 Gymnasium- $\beta$ , Scholengemeenschap St. Michiel, Geleen
- 1980-1981 Scheikundige Technologie, Technische Hogeschool, Eindhoven
- 1981-1987 Geneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht
- 1982-1985 Student-assistent, Capaciteitsgroep Pathologie (Prof.dr. F.T. Bosman), project "Peptide hormone production in APUD-omas and in carcinomas containing neuroendocrine cells"
- 1984 Wetenschapsstage Institut für Pathologie, Universität Basel (Prof. dr.med. Ph.U. Heitz), onderwerp: "Immunohistochemical localization of substance P and serotonin in the human gastrointestinal tract"
- 1984-1987 Redactielid Tijdschrift voor openbare orde, rampenbestrijding en civiele verdediging "Alert", Staf voor de Civiele Verdediging, Ministerie van Binnenlandse Zaken, Den Haag
- 1987 Artsdiploma
- 1987-1988 Assistent In Opleiding, Vakgroep Interne Geneeskunde (Prof.dr. G.H. Blijham), KWF-project "Proliferation Kinetics of Preneoplastic and Neoplastic Conditions of the Colon with or without Oral Calcium Supplementation"
- 1988-1994 Assistent-Geneskundige In Opleiding, Afdeling Interne Geneeskunde (Prof.dr. J.A.Flendrigt, Prof.dr. A.C. Nieuwenhuijzen Kruseman), Academisch Ziekenhuis Maastricht
- 1994 Internist
- 1994 Young Clinicians Investigators Award, 10th World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles
- 1994-1997 Opleiding tot MDL-arts, Afdeling MDL-ziekten (Prof.dr. C.B.H.W. Lamers), Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1997 Maag-, darm- en leverarts
- 1998 European Fellow of Gastroenterology (EUMS)
- 1997- Afdeling Interne Geneeskunde en MDL-ziekten, Zuiderziekenhuis, Rotterdam (vanaf 2000: Medisch Centrum Rijnmond-Zuid) en onbezoldigd medisch specialist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden