



Locally advanced colon cancer and peritoneal metastases
from biological pathway to treatment strategies

Lotje Klaver



Samenvatting van het proefschrift

C.E.L. Klaver

"Locally advanced colon cancer and peritoneal metastases; from biological pathway to treatment strategies"

Promotiedatum: 16 januari 2020

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. W.A. Bemelman

Prof. dr. A. D'Hoore

Copromotores:

Prof. dr. P.J. Tanis

Dr. J.D.W. van der Bilt

In deel I van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de huidige klinisch praktijk voor patiënten met een lokaal vergevorderd ('T4') coloncarcinoom. Uit landelijke cijfers blijkt dat het percentage niet radicale ('R1') resecties en postoperatieve complicaties relatief hoog; er ruimte is voor verbetering. Mogelijk heeft juist deze kwetsbare patiëntgroep baat bij een laparoscopische benadering. Het aantal radicale resecties blijkt vergelijkbaar met open chirurgie (96%), met minder postoperatieve complicaties (23% vs. 35%) en overlevingsvoordeel na laparoscopie, doordat meer patiënten aan adjuvante chemotherapie toekomen. Adjuvante chemotherapie reduceert echter niet de relatief hoge kans op peritoneale metastasen (PM) (van 25%). In deel II onderzoeken we een nieuwe strategie voor deze patiëntgroep: adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC), met als doel het risico op PM verlagen. In tegenstelling tot de hoopvolle resultaten van kleine cohortstudies, werd in de gerandomiseerde COLOPEC studie geen voordeel gevonden betreffende 18 maanden PM vrije overleving; 81% na adjuvante HIPEC en 76% in de controlegroep. Een interessante bevinding was dat er in de experimentele groep tijdens chirurgische exploratie van de buikholte voorafgaande aan de adjuvante HIPEC bij 10% al PM gevonden werd. In deel III gaan we dieper in op de manier waarop PM ontstaan. Op deze

manier hopen we in de toekomst hoog-risico patiëntgroepen te kunnen identificeren, op wie adjuvante therapie toegespitst kan worden. In een muismodel kregen we inzicht in de capaciteit tot PM vorming en het groeipatroon van vijftien darmkankercellijnen. Op histopathologische niveau bestaat er grote variatie tussen pathologen in wat zij beschouwen als 'T4'. In het kader van adjuvante behandeling is een eenduidige definitie van 'T4' van belang. Zo blijkt daadwerkelijke tumordoorgroei door het peritoneum geassocieerd is met een hoger risico op PM (28%) dan tumordoorgroei tot heel dichtbij (<1mm) het peritoneum (13%). Verder laten we zien dat postoperatieve abdominale infecties het risico op PM verder vergroten (tot 44%); ontstekingsmediatoren spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan. Samenvattend wordt in deze thesis geen definitieve oplossing geboden voor de behandelmoeilijkheden en matige uitkomsten voor patiënten met een T4 coloncarcinoom. Misschien was de tijd nog niet rijp voor adjuvante HIPEC. Toenemende inzichten in de ontstaanswijze van PM zouden ertoe kunnen leiden dat er effectievere (patiëntgerichte) chemotherapeutica ontwikkeld worden. In combinatie met een betere (hoog-risico) patiëntselectie en verbetering van de chirurgische kwaliteit van tumorresecties, zou dit in de toekomst kunnen leiden tot een effectievere adjuvante behandeling voor deze uitdagende patiëntgroep.