



## Samenvatting van het proefschrift

F. van der Sijde

*"Circulating biomarkers in pancreatic cancer patients treated with FOLFIRINOX – To treat or not to treat"*

**Promotiedatum:** 08 december 2021

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotores:**

Prof. dr. C.H.J. van Eijck

**Copromotores:**

Dr. E.E. Vietsch

Dr. D.A.M. Mustafa

FOLFIRINOX chemotherapie is op dit moment de behandeling van eerste keus in Nederland bij patiënten met gevorderd pancreascarcinoom. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar de overlevingswinst bij FOLFIRINOX als neoadjuvante behandeling van resectabel en borderline resectabel pancreascarcinoom. Alhoewel FOLFIRINOX een betere overleving lijkt te geven ten opzichte van bijvoorbeeld monotherapie met gemcitabine, heeft niet iedere patiënt baat bij de behandeling. Bij sommigen is de tumor snel progressief ondanks chemotherapie. Daarnaast ondervinden veel patiënten ernstige toxiciteit van FOLFIRINOX.

Met behulp van predictieve biomarkers zouden we in de toekomst patiënten kunnen selecteren voor beschikbare behandeling om zo te voorkomen dat patiënten die niet zullen reageren ook niet blootgesteld hoeven te worden aan toxische chemotherapie. Wellicht hebben deze patiënten wel baat bij een andere behandeling.

In deel 1 van dit proefschrift wordt beschreven dat in de meerderheid van patiënten met gevorderd pancreascarcinoom tenminste stabiele ziekte wordt bereikt door behandeling met FOLFIRINOX. Echter, de overleving is korter

dan gepresenteerd in gerandomiseerde studies waarbij patiënten zeer streng geselecteerd worden. Ondanks de toxiciteit van FOLFIRINOX en beperkte overlevingswinst rapporteren patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom een goede kwaliteit van leven.

In deel 2 en 3 van dit proefschrift worden verschillende biomarkers beschreven die zijn onderzocht op hun vermogen om responders en non-responders tijdens FOLFIRINOX chemotherapie te onderscheiden, zogenaamde predictieve biomarkers. Uit onderzoek blijkt dat de aanwezigheid van circulerende TP53 mutaties, zeker in combinatie met een TP53 Pro72Arg kiembaan variant, geassocieerd zijn met snel progressieve ziekte tijdens FOLFIRINOX. Ook de microRNAs miR-373-3p en miR-194-5p, korte strengen RNA die genexpressie reguleren, blijken predictief voor FOLFIRINOX respons. Daarnaast lijken niet alleen genetische factoren FOLFIRINOX respons te voorspellen, ook immunologische componenten spelen een rol; circulerend interleukine-1 receptor antagonist is in lagere concentraties aanwezig bij patiënten met vroege ziekteprogressie. Deze biomarkers zullen in de toekomst gevalideerd moeten worden voor gebruik in de praktijk.