



Samenvatting van het proefschrift

E.M.V. de Cuba

"Towards Personalized Medicine in Treatment and care of Patients with Peritoneal Metastases of Colorectal Cancer"

Promotiedatum: 9 juni 2016

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof.Dr. G.A. Meijer

Prof.Dr. H.J. Bonjer

Co-promotor:

Dr. E.A. te Velde

Patiënten met peritoneaal metastasen (PM) van het colorectaal carcinoom (CRC) worden heden ten dage steeds vaker behandeld middels cytoreductieve chirurgie (CRS) en Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy, oftewel HIPEC. Na behandeling met CRS en HIPEC worden 5-jaars overlevingspercentages van 35-45% gemeld, wat vergelijkbaar is met de 5-jaars overleving na curatieve resectie van levermetastasen. Ondanks de geboekte vooruitgang zijn er nog verscheidene klinische behoeften welke geadresseerd dienen te worden in deze bijzondere populatie patiënten.

In dit proefschrift bespreek ik verschillende mogelijke factoren die van invloed zijn op de behandelingsuitkomst van patiënten met uitzaaiingen naar het buikvlies van CRC. Het betreffen zowel klinische als histopathologische en moleculaire kenmerken.

Gezien het majeure chirurgie betreft met een hoog percentage behandelingsgerelateerde complicaties (morbiditeit: 10-20% en mortaliteit: 1-5%), is het van levensbelang de patiënten selectie te verbeteren ter reductie van morbiditeit en mortaliteit. Het is hiervoor niet alleen belangrijk patiënten te excluseren die wellicht niet geschikt zijn voor deze behandelingsstrategie, maar het is cruciaal om juist de patiënten die het meeste baat hebben bij deze behandelingsvorm tijdig te identificeren. Ten eerste hebben we de uitkomsten qua overleving na CRS en HIPEC geanalyseerd bij patiënten met zowel PM als levermetastasen. Hieruit blijkt dat er geen statistisch significante overlevingsverschil kon worden aangetoond tussen patiënten met alleen PM en patiënten met zowel PM als lever metastasen na behandeling met CRS en HIPEC. Ter verfijning van de patiënten selectie voor deze behandeling hebben we naar expressie levels gekeken van verscheidene eiwitten in PM om zo biomarkers te identificeren met toegevoegde prognostische waarde aan de standaard clinicopathologische factoren. Uit ons onderzoek is gebleken, dat naast de bekende clinicopathologische kenmerken, zowel Versican als Vascular Endothelial Growth Factor voorspellende waarde hebben.

Ook de chemotherapie welke gebruikt wordt tijdens de behandeling is nog altijd gebaseerd op een zogenaamde "one-size fits all" principe, zonder additionele

stratificatie gebaseerd op de biologie van de tumor. Gebruik makend van een cellijn model en patiënten materiaal bleek dat een lage expressie van Bloom-Syndrome protein (BLM) geassocieerd was met een hogere sensitiviteit voor Mitomycine C en een betere overleving na CRS en HIPEC. Deze bevindingen ondersteunen de gedachte dat er een mogelijke rol is weggelegd voor BLM in de predictie van Mitomycine C gevoeligheid bij CRS en HIPEC patiënten.

Ten slotte, overeenkomstig de initiële behandelingsstrategie van deze populatie CRC patiënten, heeft ook de nazorg een gemodificeerde aanpak. In het klinische deel van dit proefschrift is o.a. gekeken naar de uitkomsten na het opheffen van stomata na CRS en HIPEC, om zodoende beter inzicht te krijgen in het postoperatieve beloop na deze ingreep in de specifieke setting post CRS en HIPEC. Deze kennis kan dan gebruikt worden in de begeleiding van patiënten die na enige tijd ziektevrij te zijn geweest, de wens hebben het stoma op te heffen.