



Samenvatting van het proefschrift

Jeroen Goos

"Towards molecular imaging for personalized therapy of patients with colorectal cancer liver metastasis"

Promotiedatum: 13 mei 2015

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotoren:

Prof. dr. O.S. Hoekstra

Prof. dr. G.A. Meijer

Co-promotoren:

Dr. R.J.A. Fijneman

Dr. A.A. Geldof

Colorectaalkanker – het type kanker waarbij er zich een tumor gevormd heeft in de dikke darm – is een wereldwijd probleem: elk jaar wordt deze ziekte vastgesteld bij ongeveer 1.4 miljoen mensen. De helft van de patiënten die lijdt aan colorectaalkanker (ofwel colorectaal carcinoom; CRC) overlijdt aan de gevolgen van de ziekte, vaak door metastasering naar andere organen. In de meeste gevallen vormen deze metastasen zich in de lever. Resectie van CRC levermetastasen (CRCLM), al dan niet in combinatie met ablatieve technieken zoals radiofrequentie ablatie, wordt beschouwd als de enige curatieve behandelingsmogelijkheid. Welke patiënten in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling wordt in de praktijk voornamelijk gebaseerd op een aantal clinicopathologische prognostische kenmerken. Ook al blijken sommige van deze kenmerken nuttig in het voorspellen van de overleving, slechts 36-58% van de patiënten is vijf jaar na resectie nog in leven.

Met behulp van nieuwe tracers voor positron emissie tomografie (PET) kan informatie verkregen worden over de biologische kenmerken van de CRCLM, iets waarvan in de huidige beeldvorming van CRCLM nog amper gebruik wordt gemaakt. Gecombineerd met de clinicopathologische kenmerken kan deze informatie gebruikt worden om een optimale, gepersonaliseerde behandelstrategie te bepalen om zo de overleving van deze patiënten te verbeteren. Voor de ontwikkeling van nieuwe tracers zijn biomarkers nodig die een rol spelen in de biologische processen van CRCLM. Met dit doel voor ogen, hebben wij ons gericht op de identificatie en validatie van biomarkers met toe-ge-

voegde prognostische waarde aan de standaard clinicopathologische factoren.

In tissue-microarrays (TMA's) met weefselmonsters uit een populatie van 507 patiënten met geresecteerde CRCLM hebben we aangetoond dat eiwit-expressieniveaus van SLC2A1, VEGFA, EGFR, PTGS2 en AURKA goede voorspellers waren voor overleving. Naast de prognostische waarde van deze biomarkers, toonden we aan dat een classifier, bestaande uit een combinatie van AURKA-, PTGS2- en MMP9-expressie, in staat was om de overleving na CRCLM-resectie significant beter te voorspellen dan het huidige model, gebaseerd op de standaard clinicopathologische prognostische parameters.

Gezien de prognostische waarde van AURKA-expressie en het ontbreken van een geschikte PET tracer om dit te visualiseren, hebben wij een specifieke remmer van AURKA-expressie, genaamd alisertib, gelabeld met radioactieve isotopen. In preklinische *in vitro* en *in vivo* modellen hebben we vervolgens aangetoond dat PET imaging van hoge AURKA expressiewaarden met deze tracer mogelijk is.

Met dit onderzoek hebben we geprobeerd een bijdrage te leveren aan het verkrijgen van een beter inzicht in de biologie achter CRCLM. Door de behandeling af te stemmen op de individuele patiënt, daarbij gebruikmakend van niet alleen de clinicopathologische, maar ook de biologische informatie, kan de overleving van patiënten met CRCLM verbeterd worden.