



## **Samenvatting van het proefschrift**

Jurriën Stiekema

*"Oesophagogastric cancer: exploring the way to an individual approach"*

**Promotiedatum:** 22 januari 2015

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

Prof. dr. E.J.T. Rutgers

**Co-promotors:**

Dr. J.W. Sandick

Per jaar wordt er bij ongeveer 4000 patiënten een slokdarm- of maagcarcinoom gediagnosticeerd in Nederland. Door de slechte prognose vormen zij een belangrijke oorzaak van sterfte aan kanker. De 5-jaars overleving na in-opzet curatieve therapie komt in de meeste patiënten series niet boven de 40%. Hoewel chirurgische resectie nog steeds de belangrijkste modaliteit is, zijn er de afgelopen jaren verschillende (neo)adjuvante regimes geïntroduceerd bij de in-opzet curatieve behandeling.

Deel I van dit proefschrift richt zich op het verder optimaliseren van de kwaliteit van chirurgische behandeling en de patiënt selectie. Met behulp van een uitgebreid systematisch literatuur onderzoek zijn verschillende kwaliteitsindicatoren geïdentificeerd voor de chirurgische behandeling van het maagcarcinoom. Deze kunnen worden gebruikt in chirurgische audit-programma's. In een serie patiënten die chirurgische resectie van een maagcarcinoom hadden ondergaan vonden we opvallende verschillen in uitkomst tussen patiënten met een intestinaal- of diffuus-type carcinoom. Het diffuus-type carcinoom was hierbij geassocieerd met een microscopisch niet-radicaal (R1) resectie en een peritoneaal tumor recidief. Bij patiënten met een slokdarmcarcinoom is het aantal R1-resecties drastisch gedaald door de introductie van neoadjuvante chemoradiotherapie (CRT). In een serie patiënten met een slokdarm carcinoom die opnieuw gestadieerd werden na CRT met een PET-CT, bleek 8% afstandsmetastasen te hebben ontwikkeld en niet meer in aanmerking te komen voor chirurgische behandeling. De accuratesse voor het evalueren van de pathologische respons met PET-CT was matig in deze serie.

Deel II richt zich op de multimodaliteitsbehandeling van het slokdarm- en maagcarcinoom. Uit een studie met een cohort van 13.041 patiënten blijkt het gebruik van neoadjuvante CRT bij patiënten met een slokdarm- en slokdarm-maag overgangscarcinoom sterk is toegenomen. Bij patiënten met een maagcarcinoom wordt neoadjuvante therapie slechts toegepast bij 50% van de chirurgisch behandelde patiënten en is er ruimte voor verbetering. In

2012 was het percentage R1 resecties bij maagkanker 12% in Nederland. Een R1 resectie is een ongunstige prognostische factor bij maagkanker, maar het effect op de prognose in maagkanker patiënten die behandeld worden met adjuvante CRT is niet duidelijk. Bij een serie patiënten die allen waren behandeld met adjuvante CRT vonden wij geen verschil in overleving tussen patiënten die een radicale R0 of een R1 resectie hadden ondergaan. De resultaten van een vervolg studie lieten zien dat patiënten met een R1 resectie van een maagcarcinoom een betere overleving hadden als zij werden behandeld met adjuvante CRT. Deze resultaten suggereren een overlevingsvoordeel van adjuvante CRT bij maagkanker patiënten die een R1 resectie hebben ondergaan.

Deel III begint met een overzicht van de beschikbare studies over prognostische en predictieve genexpressie profielen bij het slokdarmcarcinoom. Hoewel enkele veelbelovende resultaten zijn gepubliceerd, ontbreekt het in de meeste studies aan een adequate validatie. Een verklaring voor het gebrek aan grote gen-profilering studies bij het slokdarmcarcinoom is wellicht een gebrek aan studie materiaal. De introductie van neoadjuvante behandeling vormt een extra uitdaging voor het verzamelen van hoge kwaliteit niet-behandeld tumorweefsel. Dit blijkt ook uit onze ervaring met het vers invriezen van endoscopische biopten van adenocarcinomen van de slokdarm. Zowel het tumor percentage, als de RNA kwantiteit en kwaliteit verschilt aanzienlijk tussen de biopten. Het proefschrift wordt afgesloten met een exploratieve waarin next-generation DNA- en RNA-sequencing worden gebruikt om DNA copy-number profielen en genexpressie profielen te genereren van 60 adenocarcinomen van de slokdarm vóór aanvang van de behandeling. De resultaten suggereren dat de copy-number profilering van endoscopische biopten potentie heeft voor een verbeterde stratificatie van patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm. Verschillende receptor tyrosine kinasen en hun doeleiwitten zijn geamplificeerd in adenocarcinomen van de slokdarm, wat leidt tot een verhoogde genexpressie.