



## Samenvatting van het proefschrift

E. Roos

*"A Translational Approach Towards Perihilar Cholangiocarcinoma"*

**Promotiedatum:** 14 juni 2019

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. T.M. van Gulik

Prof. dr. M.J. van de Vijver

**Copromotores:**

Dr. J. Verheij

Dr. J.E. van Hooft

Perihilaire cholangiocarcinoom is een zeldzame tumor die ontstaat in de tweesprong van de grote galwegen van de lever. Behandeling van patiënten met deze ziekte is complex. Patiënten ontwikkelen obstructie van de galwegen door de tumor hetgeen geelzucht en leverschade veroorzaakt. Het eerste gedeelte van dit proefschrift richt zich op het in kaart brengen van deze problematiek. Een van de grootste uitdagingen is het stellen van een definitieve diagnose. In ongeveer 15% van de patiënten met een verdenking op galwegkanker blijkt er uiteindelijk sprake te zijn van een goedaardige aandoening. Deze patiënten ondergaan ten onrechte een zeer zware operatie waarbij de grote galwegen en tenminste de helft van de lever wordt verwijderd. Dit gaat gepaard met veel complicaties en geeft een risico van meer dan 10% op sterfte aan deze complicaties, vaak door het ontstaan van leverfalen. Om het risico op leverfalen te verlagen wordt in de preoperatieve fase een drainage van de galwegen uitgevoerd: dit verhelpt de obstructie van galwegen door de tumor en zorgt ervoor dat de lever zich herstelt waardoor het risico op leverfalen kleiner wordt. Het nadeel van deze drainage is dat het een procedure is die ook vaak gepaard gaat met complicaties: ontstekingen van de galwegen en de nabijgelegen pancreas. Sinds jaren wordt er gedebatteerd over welke drainage techniek de minste complicaties veroorzaakt: endoscopisch of percutaan transhepatisch. De gerandomiseerde trial die is uitgevoerd om antwoord op deze vraag te geven

werd halverwege gestopt. De reden: onverwacht hoge sterfte, met name na chirurgie, in de groep patiënten die een percutane drainage ondergingen, zonder duidelijke eenduidige oorzaak. Dit heeft ertoe geleid dat endoscopische drainage momenteel de voorkeur geniet in Nederland.

Het tweede deel van het proefschrift is gericht op het biologisch gedrag van niet alleen perihilair cholangiocarcinoom maar ook van andere tumoren van de galwegen (galblaaskanker, intrahepatisch en distaal cholangiocarcinoom). Er is tot op heden geen classificatie die recht doet aan de gemeenschappelijkheden en verschillen van deze verwante tumoren. Een studie naar lange en korte termijn uitkomsten na een resectie voor verschillende soorten galwegkanker laat zien dat met name de grootte van de ingreep vroege mortaliteit voorspelt. Lange termijn overleving wordt met name beïnvloed door differentiatie van de tumor, conditie van de patiënt en residuale ziekte, niet door het type galwegkanker. Een meta-analyse van data over genetische mutaties van galwegkanker toont aan dat de tumoren bepaalde mutaties gemeenschappelijk hebben en dat bepaalde specifieke mutaties met name kenmerkend zijn voor galblaascarcinoom en intrahepatisch cholangiocarcinoom dat ontstaat uit de kleine galwegen. Dit biedt aanknopingspunten voor een aanvulling op de huidige, puur anatomische classificatie.

Het derde deel van het proefschrift is gericht op het ontwikkelen van nieuwe diagnostische technieken. Zoals vermeld heeft 15% van de patiënten met vermeend perihilair cholangiocarcinoom een benigne ziekte: vaak IgG4 geassocieerde cholangitis. ERCP met brush is de standaard om weefsel af te nemen in een poging een diagnose te stellen. Echter, vaak levert de brush onvoldoende aanwijzingen voor maligniteit op. Met targeted sequencing van dit materiaal werd gepoogd de accuratesse van brush cytologie te verhogen. Dit is echter vaak niet haalbaar vanwege een te lage weefselopbrengst van de brush. Andere moleculair diagnostische technieken zullen hier een oplossing voor moeten brengen. Een test om patiënten met IgG4 gerelateerde ziekte te diagnosticeren is een aantal jaar geleden ontwikkeld in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Door de pathologie te reviseren en patiënten te testen bleek dat 48% van de patiënten IgG4-geassocieerde ziekte had, waarvan de meerderheid jaren na resectie nog actieve ziekte bleek te hebben. Bekendheid van deze aandoening onder medici is van belang zodat deze patiënten op de juiste manier worden behandeld.