

## Nederlandse samenvatting

Darmkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker en eist elk jaar meer dan een half miljoen levens wereldwijd. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 12.000 mensen de diagnose darmkanker gesteld en 5.000 mensen sterven aan de gevolgen van de ziekte. De behandeling van de ziekte is afhankelijk van het stadium waarin de ziekte verkeert ten tijde van de diagnose. Indien er geen uitzaaiingen detecteerbaar zijn (ziektestadium I en II), volgt er na operatieve verwijdering van de tumor geen nabehandeling. Bij 5-10% van patiënten met ziektestadium I en bij 20-30% van de groep patiënten met stadium II komt de ziekte na verloop van tijd toch terug en is dan meestal niet goed meer te behandelen. Indien op moment van de diagnose reeds uitzaaiingen aanwezig zijn in lymfklieren in de nabijheid van de tumor (ziektestadium III), volgt na de operatie chemotherapie gedurende een half jaar. Uit onderzoek blijkt echter dat slechts 10-15% van deze patiënten daadwerkelijk baat heeft bij deze aanvullende chemotherapie, die vaak gepaard gaat met, soms ernstige, bijwerkingen. Duidelijk is dat er behoefte is aan prognostische biomarkers die helpen om patiënten te identificeren met een hoge kans op het terugkrijgen van de ziekte na een operatie en die helpen voorspellen bij welke patiënten chemotherapie een gunstig effect zal hebben.

Dit promotieonderzoek heeft zich gericht op verschillende typen potentieel prognostische factoren bij patiënten met darmkanker, namelijk klinische, celbiologische en moleculaire karakteristieken.

**Hoofdstuk een** geeft een algemene beschrijving van de ziekte darmkanker, waarbij incidentie, risicofactoren, ontstaansmechanismen, behandeling en prognose aan bod komen.

In **hoofdstuk twee** van het proefschrift wordt een onderzoek uiteengezet dat verricht is op data van 448 stadium I en II geopereerde darmkankerpatiënten, waaruit blijkt dat in de onderzochte populatie recidief (terugkeer van) ziekte ruim twee maal zo vaak optreedt wanneer er sprake is van een darmperforatie leidend tot een buikvliesontsteking in de periode kort voor of na de operatie, namelijk bij 36,0% ten opzichte van 16,1% van de patiënten zonder darmperforatie.

In **hoofdstuk drie** wordt het onderzoek beschreven waarin bij 870 geopereerde darmkankerpatiënten de prognostische waarde bestudeerd is van geïsoleerde tumordeposities (ITD's) in de nabijheid van de primaire darmtumor zonder dat sprake is van lymfklieruitzaaiingen. Hieruit blijkt dat dit fenomeen in de onderzochte populatie geassocieerd was met een significant vaker optreden van recidief ziekte. Van de patiënten met ziektestadium II bij wie ITD's aanwezig waren, kreeg 50% recidief ziekte, terwijl dit gezien werd bij slechts 24,4% van de patiënten *zonder* ITD's.

Het onderzoek uiteengezet in **hoofdstuk vier** laat zien dat bij patiënten met tumoren die microsatelliet instabiliteit vertoonden, een bepaalde genetische afwijking, meer lymfklieren in het operatiegebied gevonden werden en dat deze groep patiënten een relatief goede prognose had.

**Hoofdstuk vijf** beschrijft dat bepaalde DNA-afwijkingen in cellen van darmtumoren, namelijk verlies van chromosoom 4, 5, 15q, 17q en 18q, geassocieerd waren met een hoger percentage recidief ziekte vergeleken met tumoren zonder deze afwijkingen.

In hoofdstuk zes tot en met negen worden onderzoeken beschreven waarbij de aanwezigheid van bepaalde eiwitten in het weefsel van darmtumoren geanalyseerd is in relatie tot het optreden van recidief ziekte na de primaire operatie.

In **hoofdstuk zes** wordt de relatie beschreven tussen de mate van aanwezigheid van celcyclus-gerelateerde eiwitten in de tumor en recidief ziekte. Gekeken werd naar de expressie van de eiwitten p21, p27, p53, Ki-67, cycline D1, EGFR, Her2/Neu, Beta-catenine, TS en AURKA. Resultaten van dit onderzoek laten zien dat in de onderzoekspopulatie darmtumoren met een lage expressie van celcyclus-gerelateerde eiwitten p21 en cycline D1 en een hoge expressie van p53 en AURKA geassocieerd waren met een slechte prognose.

**Hoofdstuk zeven** gaat over de analyse van eiwitten die een rol spelen in geprogrammeerde celdood, waarbij gekeken is naar de mate van expressie in tumorweefsel van Bcl-2, Bcl-XL, BAK, BAX, Fas, FasL, AIF, XIAP and Apaf-1. Bij de onderzochte darmtumoren van patiënten met stadium II bleek dat lage expressie van het eiwit Bcl-XL en hoge expressie van FasL geassocieerd waren met een slechtere prognose. Bij patiënten met stadium III ziekte gold dit voor tumoren met een lage Fas, hoge FasL of een lage Bcl-2-expressie.

De analyse beschreven in **hoofdstuk acht** laat zien dat de onderzochte darmkankerpatiënten bij wie LMNA (een eiwit dat diverse belangrijke functies heeft bij de celdeling en DNA-replicatie) weinig tot expressie kwam in de tumor significant vaker recidief ziekte ontwikkelden na de primaire operatie.

In **hoofdstuk negen** wordt het onderzoek belicht dat laat zien dat aanwezigheid van het eiwit Lumican in de onderzochte tumoren geassocieerd was met een betere overleving bij patiënten met stadium II darmkanker en dat de aanwezigheid van het eiwit Versican in de periferie van de tumor een gunstige factor was bij darmkankerpatiënten met ziektestadium III.

Concluderend laten resultaten van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift zien dat bij patiënten die geopereerd zijn aan darmkanker bepaalde klinische factoren en specifieke tumorkarakteristieken geassocieerd zijn met een verhoogde kans op terugkeer van de ziekte na de operatie. Aangetoond werd dat bij de geanalyseerde darmkankerpatiënten na de primaire operatie vaker recidief ziekte optrad wanneer er sprake was van een darmperforatie leidend tot een buikvliesontsteking in de periode kort voor of na de operatie. Ook werd vaker terugkeer van ziekte gezien indien er sprake was van geïsoleerde tumordeposities in de nabijheid van de darmtumor en wanneer in het DNA van de tumor een verminderd aantal van chromosoom 4, 5, 15q, 17q en 18q aanwezig was. De prognose van patiënten bleek ook slechter indien de darmtumor een hoge expressie vertoonde van de eiwitten p53, AURKA of FasL of juist een lage expressie van p21, cycline D1, Bcl-XL, Fas, Bcl-2, LMNA, Versican of Lumican.

Deze prognostische markers kunnen mogelijk helpen om darmkankerpatiënten te identificeren die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van recidief ziekte na de primaire operatie. Bij deze hoogrisicopatiënten kan aanvullende chemotherapie overwogen worden. Tevens kunnen dit soort markers in de toekomst mogelijk gebruikt worden om te voorspellen welke darmtumoren goed reageren op aanvullende chemotherapie en helpen bij de selectie van chemotherapie en andere systemische therapieën. Uiteindelijk zal het gebruik van prognostische en predictieve biomarkers leiden tot een veel meer individugerichte behandeling van patiënten met darmkanker.