



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A multidisciplinary approach to improve treatment strategies for patients with hepatic or pancreatic cancer

Leede, E.M. de

Citation

Leede, E. M. de. (2021, December 1). *A multidisciplinary approach to improve treatment strategies for patients with hepatic or pancreatic cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3244234>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3244234>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



[Work expands so as to fill the time available for its completion
Parkinson's Law]



Summary (in Dutch) / Samenvatting

Dankwoord / Acknowledgements

Curriculum Vitae

List of publications

Summary (in Dutch) / Samenvatting

Voor zowel patiënten met alveeskliekkanker, als patiënten met levermetastasen van oogmelanoom geldt dat ze een slechte prognose hebben. In dit proefschrift worden beide ziekten besproken. In deel 1 wordt de ontwikkeling van percutane geïsoleerde leverperfusie beschreven, alsmede de behandeling van gemetastaseerde oogmelanoom patiënten met deze techniek. De behandeling van alveeskliekkanker en hoe deze internationaal soms verschilt, wordt beschreven in deel 2.

Deel I: Leverperfusie voor patiënten met irresectabele levermetastasen

Jarenlang was chirurgie de gouden standaard in de behandeling voor levermetastasen omdat er geen systemische behandeling was. Echter zijn niet alle tumoren geschikt voor chirurgie en met dat gegeven werden locoregionale therapieën ontwikkeld. De vasculaire anatomie van de lever maakt dat deze geschikt is voor isolatie van de systemische circulatie. Dit vormt het basisprincipe voor geïsoleerde leverperfusie (isolated hepatic perfusion, IHP). In deel 1 van dit proefschrift werd de ontwikkeling en introductie van IHP als behandeling van irresectabele levertumoren beschreven. IHP werd rond 1986 *in vivo* ontwikkeld en in 1998 werden de eerste patiënten behandeld in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC, toen nog Academisch Ziekenhuis Leiden). Om de resultaten te verbeteren, werden combinaties van diverse chemotherapeutica onderzocht. In **Hoofdstuk 2** werd een combinatie van melphalan en oxaliplatin beschreven als behandeling voor patiënten met oogmelanoom en colorectale levermetastasen. Omdat patiënten met levermetastasen van oogmelanoom meer baat bleken te hebben bij de behandeling, worden in **hoofdstuk 3** de resultaten van alle IHP behandelingen in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam en het LUMC gebundeld beschreven. De resultaten zijn veelbelovend, maar gezien de morbiditeit als gevolg van de laparotomische langdurige behandeling, wordt IHP geen standaard behandeling. Daarom is er een minimaal invasieve variant op de procedure ontwikkeld, percutane geïsoleerde perfusie (percutaneous hepatic perfusion, PHP). Dit wordt in detail beschreven in **hoofdstuk 4**. In **hoofdstuk 5** is de veiligheid en toxiciteit van PHP onderzocht in een klinisch en farmacologische studie. Ten slotte beschrijft **hoofdstuk 6** de behandeling van 20 patiënten met levermetastasen van oogmelanoom met PHP. Oogmelanoom verschilt genetisch van cutaan melanoom. Bij cutaan melanoom spelen mutaties in BRAF en NRAS een grote rol. Echter bij oogmelanoom zijn dit mutaties in GNAQ en GNAI1 (in 80% van de patiënten). Het gevolg hiervan is dat

targeted therapy, gericht op BRAF bijvoorbeeld (zoals vemurafenib or dabrafenib), geen effect hebben op oogl melanoom. MEK inhibitors (zoals selumetinib) zorgden in studies voor tumor regressie, maar de effecten waren niet klinisch relevant. Omdat er voor patiënten met oogl melanoom dus nog geen standaard (systemische) behandeling is, werden deze patiënten in studieverband met PHP behandeld.

Deel II: Zorg op maat voor patiënten met alveesklieerkanker

In deel 2 van dit proefschrift wordt ingegaan op alveesklieerkanker, en met name op uitkomsten van de diverse behandelstrategieën in Europa en wereldwijd. Door behandelingen en uitkomsten daarvan te vergelijken, kunnen we leren of specifieke behandelkeuzes geassocieerd zijn met verschillen in overleving. In **hoofdstuk 7** wordt de ontwikkeling van de eerste internationale Europese alveesklieerkanker database beschreven. Deze database is een samenwerking tussen bestaande nationale audits en (lokale) kanker databases, onder leiding van European Cancer Audit (EURECCA). In **hoofdstuk 8** wordt een internationale vergelijking gemaakt tussen de behandeling van oudere patiënten met alveesklieerkanker in een speciaal programma voor ouderen-oncologie in de Verenigde Staten, met Nederlandse data. Is het mogelijk om een optimaal behandelregime voor oudere patiënten met alveesklieerkanker vast te stellen? Tenslotte bevat **hoofdstuk 9** de discussie en een blik op de toekomst. In dit hoofdstuk wordt met name ingegaan op een combinatie van systemische therapie met PHP voor patiënten met gemetastaseerd oogl melanoom. Met de toegenomen lever-ziekte-vrije overleving na PHP, zou een combinatie van deze behandeling met een effectief middel voor extrahepatische metastasen een volgende stap zijn om de gehele overleving verder te verbeteren. Wat betreft de (oudere) patiënten met alveesklieerkanker wordt in hoofdstuk 9 een pleidooi gehouden voor meer zorg op maat en afgestemd op de wensen van de patiënt.