

DOCTORAATSPROEFSCHRIFT LIESELOTTE LEMOINE (UHASSELT-ZOL)

# Standaardisatie van intraperitoneale chemotherapie



Buikvlieskanker of peritoneale carcinomatose (PC) ontstaat doordat tumorcellen zich verspreiden in de buikholte en zich vasthechten aan het buikvlies dat zowel de binnenkant van de buikwand als de organen bekleedt. Deze tumor cellen zijn afkomstig van een primaire tumor, vaak van digestieve of gynaecologische origine. Anderzijds kan de intraperitoneale verspreiding van deze losse tumorcellen het gevolg zijn van een chirurgisch trauma, het beschadigen van lymfe- en bloedvaten of door manipulatie van de primaire tumor.

Colorectale kanker is de derde meest voorkomende kanker en de vierde belangrijkste kankergelateerde doodsoorzaak. De correcte incidentie van PC is onduidelijk door een lage gevoeligheid van de bestaande preoperatieve beeldvorming en de heterogeniteit van de gepubliceerde methodes en resultaten. PC wordt in 7% van de gevallen detecteerd tijdens de resectie van de primaire tumor en ontwikkelt pas achteraf in 10-20% van de patiënten.

In het verleden werd PC beschouwd als een distale metastase, een ongeneeslijke intra-abdominale maligniteit. Systemische chemotherapie als behandeling voor patiën-

ten met PC resulteerde slechts in een mediane levensverwachting van 15 maanden met een slechte levenskwaliteit. Gebaseerd op de pathofysiologie van PC, stelde een aantal behandelingscentra een alternatieve hypothese voor waarin PC beschouwd wordt als een lokale, regionale ziekte die baat zou kunnen hebben bij een lokale, regionale therapeutische benadering. Aan de basis van deze nieuwe behandelingsstrategie ligt cytoreductieve chirurgie (CRC) in combinatie met hypertherme peroperative intraperitoneale chemotherapie (HIPEC).

CRC heeft het verwijderen van de macroscopische tumoren als doel, waarna de daaropvolgende intraoperatieve chemotherapie de resterende microscopische tumoren tracht te elimineren. Het feit dat verschillende behandelingscentra onafhankelijk van elkaar gestart zijn met deze nieuwe therapie heeft gezorgd voor een verontvullende variëteit aan regimes die wereldwijd gehanteerd worden. Bovendien zijn weinig van deze regimes gebaseerd op onderbouwde farmacokinetische en farmacodynamische data.

De nieuwe behandelingsstrategie, combinatie van CRC en HIPEC, heeft reeds in verschillende

klinische studies belovende resultaten getoond. Een recente franse multicentrische trial rapporteerde een mediane levensverwachting van 41.7 maanden voor de nieuwe behandelingsstrategie. De vraag blijft echter hoe we deze behandeling verder kunnen verbeteren en vooral standaardiseren.

Het doel van dit doctoraatsproject was het creëren van farmacologische en farmacodynamische data ter onderbouwing van een verbeterd en bovendien een gestandaardiseerd HIPEC doseringsregime. Allereerst werd er gestart met het optimaliseren en valideren van analytische methoden om chemotherapeutica te kunnen kwantificeren in een aantal lichaamsvloeistoffen. Nadien werd zowel de effectiviteit als de toxiciteit van twee doseringsregimes, body surface area (BSA)-based (op basis van gewicht en lengte) en concentration-based intraperitoneale chemotherapie geëvalueerd in een preklinische ratstudie en een gerandomiseerde klinische studie. Hieruit werd er geconcludeerd dat vanuit een farmacologisch standpunt, concentration-based HIPEC de chemo op de meest gestandaardiseerde manier tot aan de tumor nodule brengt. Verder onderzoek is nodig om dit doseringsregime verder te optimaliseren wat betreft dosis en duur om zo de morbiditeit te minimaliseren.

**Het proefschrift werd verdedigd op vrijdag 22 maart.**

**Promotor:**  
**prof. dr. Kurt Van der Speeten (ZOL/UHasselt)**

**Co-promotor:**  
**prof. dr. Paul Sugarbaker (Medstar Washington Hospital Center)**