

<http://hdl.handle.net/1765/110569>



**Summary**  
**Samenvatting**  
**Portfolio**  
**Dankwoord**  
**Curriculum Vitae**



# Summary

The treatment of rectal cancer has drastically improved the last decades. The three main advancements made, are the improvement of the quality of imaging, the use of neo-adjuvant therapy and a surgical technique, called total mesorectal excision (TME). Locally advanced rectal cancer (LARC) comprises a difficult to manage subgroup due to a high chance of an incomplete resection and subsequently high recurrence rates and a poor overall survival. In line with LARC, locally recurrent rectal cancer (LCCR) is a challenging group to treat. It is a heterogenous disease with a poor prognosis and often disabling symptoms. Surgery is the only chance on durable local control and overall survival. Unfortunately, surgery is accompanied by significant morbidity and high recurrence rates. A multimodality treatment has increased the chance for cure for LARC and LCCR. Historically, the outcome of the surgical treatment was poor. However, optimal staging, neo-adjuvant (chemo-)radiotherapy and personalized surgical procedures have resulted in improved outcomes. This thesis aimed to further improve staging, multimodality treatment and surgical treatment of LARC and LCCR.

In **chapter 1**, the current management of rectal cancer and the advancements made in the last decades are outlined. Additionally, the aims of the studies included in this thesis are outlined.

In **chapter 2**, we aimed to improve the accuracy of local staging by adding dynamic contrast enhanced (DCE) sequences to standard MR imaging after neo-adjuvant chemoradiotherapy. DCE may improve the ability to distinguish between viable tumor and non-malignant fibrosis. Unfortunately, adding DCE did not result in more accurate tumor staging, determining CRM involvement or detecting a complete pathological response. On the other hand, the accuracy of nodal staging was high, making it potentially useful in the current era of rectal sparing treatment and 'watch and wait' approach.

In **chapter 3**, we evaluated the additional value of restaging after a long course (chemo-)radiotherapy by thoraco-abdominal CT-scan in patients with LARC. LARC represent a subgroup of patients with a high chance of developing distant metastasis. The identification of distant metastases is important, as it may alter the treatment strategy. A change in treatment strategy due to new findings on the CT scan after radiotherapy was observed in 18 (12%) of 153 patients. Twelve patients (8%) were spared rectal surgery due to progressive metastatic disease. This makes restaging by thoraco-abdominal CT-scan a worthwhile step in LARC management.

In **chapter 4**, we briefly summarized the benefits and limitations of local restaging after neo-adjuvant therapy. Unfortunately, the accuracy of restaging is poor. Currently, these accuracies of restaging are too poor to alter your surgical plans. The main concern is the chance of understaging of the local tumor, which occurs in 7-22% of the patients. This may lead to incomplete resections and poor oncological outcomes. Radiologically detected response to (chemo-)radiotherapy on MR imaging appears to be a valuable early prognostic factor and the accuracy of predicting mesorectal fascia involvement is reasonable. Future research should focus on intensifying neoadjuvant treatment in poor responders and increasing the staging accuracy by combining different techniques.

In **chapter 5**, we evaluated the potential benefit of intra-operative radiotherapy (IORT) after neo-adjuvant (chemo-)radiotherapy in patients with LARC. A single intra-operative radiation dose may be able to eradicate microscopic remnants. This retrospective analysis compared the outcome of patient treated with or without IORT. In patients with clear but narrow margins, IORT did not lead to an improved local recurrence-free survival. However, in patients with a microscopically incomplete resection, adding IORT did result in an improved local recurrence-free survival (84% vs. 41%). This suggests that IORT improves local recurrence-free survival in patient with microscopically involved circumferential resection margins.

In **chapter 6**, we hypothesized that hospital volume was associated with outcome after rectal cancer surgery. The management and treatment of cT4 rectal cancer is considered more difficult than the earlier stages of rectal cancer (cT1-3). LARC requires optimal staging, multimodality treatment and often personalized 'tailor made' surgery. Therefore, a survival difference may be more apparent in cT4 rectal cancer. In this population based study, we divided rectal cancer into a cT1-3 or a cT4 group and evaluated the long-term outcome according to the cT1-3 hospital volume or the cT4 hospital volume. In cT1-3 rectal cancer, hospital volume was not associated with overall survival. In cT4 rectal cancer, treatment in a high cT4 hospital volume (more than 20 cT4 procedures per year) was associated with a superior overall survival rates compared to the treatment in a low volume cT4 hospital after adjusting for patient and tumor variables. Furthermore, we analyzed the referrals patterns of cT4 rectal cancer within The Netherlands. Unfortunately, cT4 rectal cancer patients are often referred incorrectly, regardless of the advice in the national guideline to refer these patients to dedicated tertiary centers.

In **chapter 7**, we evaluated the effect of surgery for the primary tumor in stage IV colorectal cancer patients with unresectable metastases. Several studies suggested a beneficial effect of primary tumor resection on overall survival. This review summarized the available literature of the effect of surgery on the outcome in stage IV patients.

However, the role of resection of the primary tumor remains unclear. Randomized Controlled trials are lacking and this makes it difficult to draw conclusions. With the current new chemotherapy regimens, including VEGF and EGF inhibitors, a relatively low number of patients with metastasized colorectal cancer require surgery for their primary tumor. The studies who are suggesting a survival benefit are likely to be influenced by selection bias and therefore prospective randomized controlled trials are urgently needed to answer this question.

In **chapter 8**, we focused on the treatment of locally recurrent rectal cancer (LRRC) after previous pelvic radiotherapy and TME surgery. TME surgery leads to local recurrences that are not confined to an anatomical compartment and neo-adjuvant radiotherapy for the primary tumor limits the dose available for the treatment of the local recurrence. This study evaluated the peri-operative outcomes and long-term outcome of patients treated after previous TME surgery with or without radiotherapy for the primary tumor. The long-term outcome, complication rate and mortality rate were similar in both groups. This demonstrates that surgery in highly selected patients is feasible and that these patients should be considered candidates for curative multimodality treatment and surgery.

In **chapter 9**, we evaluated the prognostic factors affecting the long-term outcome after LRRC surgery. It is well known that the resection margin status is the most important prognostic factor after LRRC surgery. In primary rectal cancer, patients with close margins have a higher risk of developing local recurrences. We hypothesized that close margins in LRRC surgery may result in poorer oncological outcomes as well. In this study, we have evaluated the long-term outcome according to the minimal resection margin. We found that close margins of less than 2mm were associated with a poorer outcome than patients with wide resection margins of more than 2mm. This finding makes that all efforts should be made to achieve wide resection margins by neo-adjuvant downstaging and the use of radical surgery when necessary.

In **chapter 10**, we focused on the systemic therapy in the treatment of patients with LRRC. Some patients with LRRC with distant metastases are treated with systemic therapy to increase their life expectancy. This made it possible to evaluate the effect of systemic therapy on the local recurrences in previously irradiated area compared to the response of distant metastases outside the irradiated area. Previous radiotherapy may result in poorer response rates due to fibrosis and impaired vascularization. This study found a lower response rate of the local recurrence in previously irradiated area according to the radiological RESIST criteria. The poor response in previously irradiated makes it questionable whether systemic therapy is suitable for local palliation and whether neo-adjuvant induction therapy for LRRC may be useful.

In **chapter 11**, we summarized the latest literature of the treatment of LRRC for the Dutch physicians. Currently, multimodality treatment and surgery gives a chance for cure to patients who were considered incurable 2 to 3 decades ago. Even patients who underwent TME surgery and previous radiotherapy should be considered candidates for curative treatment. However, LRRC surgery is accompanied by significant morbidity and relative high mortality rates. Unfortunately, the majority of the patients are diagnoses with metastatic disease or a too extensive local recurrence. These patients should be offered optimal palliative treatment. Untreated LRRC leads often to disabling symptoms and severe pain. Pelvic radiotherapy can bring local symptom relief in approximately 75% of the patients. Unfortunately, the duration of the effect of radiotherapy is limited.

## Nederlandse samenvatting

De behandeling van het rectumcarcinoom is de afgelopen decennia sterk verbeterd. Hoofzakelijk zijn er drie factoren verantwoordelijk voor deze verbetering, namelijk een verbeterde kwaliteit van de beeldvorming, pre-operatieve behandeling met (chemo-) radiotherapie en een optimale gepersonaliseerde chirurgie. Het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom omvat een subgroep binnen het rectumcarcinoom, waarbij de behandeling lastiger en uitdagender is vanwege de kans op een irradicale resectie en de hierbij behorende hogere kans op een lokaal recidief. Evenals het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom is de behandeling van het lokaal recidiverend rectum carcinoom zeer uitdagend. Een multimodaliteitsbehandeling voor het voortgeschreden rectum carcinoom en het lokaal recidiverend rectumcarcinoom heeft de kans op curatie vergroot. Van oudsher was de kans op curatie bij beide aandoeningen slecht. Optimale beeldvorming en stagering, neoadjuvante behandeling leidend tot tumorverkleining en gepersonaliseerde chirurgie, inclusief uitgebreide chirurgische procedures, heeft geresulteerd in een sterk verbeterde oncologische uitkomst. Dit proefschrift heeft als doel om verschillende aspecten van de multimodaliteitsbehandeling te analyseren en te verbeteren.

In **hoofdstuk 1** zetten we de verschillende onderzoeksvragen en onderbouwing uiteen waar de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift een antwoord op probeert te geven.

In **hoofdstuk 2** hebben we geëvalueerd of het toevoegen van dynamische contrast series bij een standaard MRI onderzoek na het toedienen van neo-adjuvante (chemo-) radiotherapie, de accuratesse van tumor, lymfeklier stagering en het voorspellen van complete respons kan verbeteren. Uit dit onderzoek bleek dat het toevoegen van deze series niet leidt tot verbeterde lokale tumor stagering of het voorspellen van een complete pathologische respons. Aan de andere kant lijkt het toevoegen van dynamische contrast series wel tot een meer accurate beoordeling van de lymfklier status. Dit kan mogelijkheden bieden in de huidige periode, alwaar we de mogelijkheden van 'watch and wait' procedure of rectumsparende chirurgie na neo-adjuvante therapie aan het onderzoeken zijn.

In **hoofdstuk 3** hebben we de toegevoegde waarde bekeken van herstagering na een lang schema (chemo-)radiotherapy door middel van een thoraco-abdominale CT-scan. Patiënten met een lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom hebben de hoogste kans op het ontwikkelen van afstandmetastasen. Gedurende de neo-adjuvante periode die ongeveer 4-5 maanden kan duren, kan het van toegevoegde waarde zijn om te beoordelen of deze patiënten afstandsmetastasen hebben ontwikkeld. Uit deze studie

bleek inderdaad dat 12% van de patiënten (progressieve) afstandmetastasen ontwikkelde en dat leidde zelfs in 8% van de patiënten in de beslissing om geen rectumchirurgie meer uit te voeren. Dit maakt het herstageren door middel van een thoraco-abdominale CT-scan een zeer waardevolle stap in de behandeling van het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom.

In **hoofdstuk 4** hebben we uiteengezet wat de beperkingen en uitdagingen zijn van het lokaal herstageren van het rectumcarcinoom na neo-adjuvante (chemo-)radiotherapie. Helaas is de accuratesse van de staging van de tumor na (chemo-)radiotherapie slecht. Deze accuratesse is nu nog te laag om hier je behandelplan op aan te passen. Het gevaar van onderstageren is te groot en dit heeft mogelijk grote consequenties, omdat dit kan leiden tot irradicale resecties. Herstageren met MRI is wel een belangrijk onderdeel van het beoordelen van een complete klinische respons, maar slechts als onderdeel van meerdere onderzoeken. Aan de andere kant is de respons van het rectumcarcinoom op chemoradiotherapie gemeten op MRI wel een zeer vroege en accurate prognostische factor. Dit kan in de toekomst mogelijk gebruikt worden om de behandeling te intensiveren bij patiënten met een slechte respons op (chemo-)radiotherapie. Daarnaast is de accuratesse om betrokkenheid van de mesorectale fascia te beoordelen redelijk.

In **hoofdstuk 5** hebben we naar het mogelijke effect gekeken van het toepassen van intra-operatieve radiotherapie (IORT) bij patiënten met krap radicale of microscopisch irradicale resecties. Het toedienen van zo'n intra-operatieve radiotherapie dosis kan mogelijk microscopische overblijfselen neutraliseren. Deze retrospectieve studie toont aan dat IORT bij patiënten met een krap radicale resectie de lokale controle niet lijkt te verbeteren. Echter bij patiënten met een microscopische irradicale resectie is de lokale controle significant beter bij de patiënten die behandeld zijn met IORT in vergelijking bij patiënten bij wie per ongeluk geen IORT is toegepast. Dit suggereert dat IORT de kans op een lokaal recidief bij microscopische irradicale resecties kan verminderen.

**Hoofdstuk 6** is gebaseerd op de hypothese dat het ziekenhuis volume bij de behandeling van het rectumcarcinoom van invloed is op de oncologische uitkomsten. De behandeling van het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom (cT4) is complexer en chirurgisch lastiger dan de behandeling van de meer vroegere stadia (cT1-3) van het rectumcarcinoom. Het voortgeschreden rectumcarcinoom behoeft een multimodaliteitsbehandeling met optimale staging en beeldvorming om zodoende tot het beste oncologisch resultaat te komen. Wij hebben de cT4 rectumcarcinomen en de cT1-3 rectumcarcinomen afzonderlijk van elkaar geanalyseerd in een Nederlandse populatie database. In cT1-3 rectumcarcinomen was het cT1-3 ziekenhuisvolume niet geassocieerd met de overleving. In cT4 rectumcarcinomen was een hoog



cT4 ziekenhuisvolume wel geassocieerd met een betere overleving in vergelijking met ziekenhuis met een laag volume met cT4 rectumcarcinomen. Dit was dan wel gecorrigeerd voor patiënt en tumorkarakteristieken. Daarnaast hebben we de verwijzingen binnen Nederland van cT4 rectumcarcinomen geanalyseerd en hieruit bleek dat patiënten regelmatig niet juist worden doorverwezen, ondanks de adviezen in de Nederlandse richtlijnen.

In **hoofdstuk 7**, hebben we een literatuurstudie gedaan naar het effect van chirurgie van het primaire colorectaal carcinoom op de overleving bij patiënten met een stadium IV ziekte en irresectabele afstandsmetastasen. Verscheidene studies hebben een positief effect op overleving aangetoond. Dit review toont aan dat de rol van resectie nog steeds onduidelijk is, omdat er geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is. Daarnaast komt er met de huidige nieuwe systemische therapie maar een heel klein gedeelte van de patiënten in aanmerking voor (spoed) chirurgie van de primaire tumor wegens klachten. Desondanks suggereren de meeste studies een overlevingswinst bij resectie van de primaire tumor.

In **hoofdstuk 8** hebben we ons toegespitst op het lokaal recidiverend rectumcarcinoom. We hebben specifiek gekeken naar de uitkomst van een lastig te behandelen subgroep van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom na totale mesorectale excisie en radiotherapie. TME leidt tot lokaal recidieven die niet gelimiteerd zijn tot een specifiek anatomisch compartiment omringd door een fascia. Neo-adjuvante radiotherapie voor de primaire tumor leidt tot een beperktere beschikbare radiotherapie dosis voor de behandeling van het lokale recidief. Deze studie heeft de peri-operatieve resultaten en lange termijn resultaten van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom na TME chirurgie met of zonder eerdere radiotherapie voor de primaire tumor met elkaar vergeleken. De resultaten toonden aan dat de lange termijn oncologische uitkomst hetzelfde was en dat er ook dat er geen significant verschil was in het aantal complicaties percentage. Dit houdt in dat ook deze specifieke groep ook in opzet curatief behandeld moet worden met een multimodaliteitsbehandeling en chirurgie.

In **hoofdstuk 9** hebben we de prognostische factoren na de chirurgische behandeling van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom geëvalueerd. Het is bekend dat de resectiemarge de belangrijkste prognostische factor na chirurgie van het LRRC is. In het primaire rectumcarcinoom leiden echter niet alleen daadwerkelijke irradicale resecties tot een slechtere prognose, maar ook een krap radicale hebben een slechtere uitkomst. Deze studie heeft geanalyseerd of een krap radicale resectie ( $\leq 2$ mm) leidt tot een oncologische slechtere uitkomst dan een ruim radicale resectie van meer dan 2 mm. Uit deze studie blijkt dat in overeenstemming met met het primaire rectumcarcinoom

dat krap radicale resecties leiden tot een oncologisch slechtere uitkomst. Dit toont het belang aan van een ruim radicale resectie. Dit kan bereikt worden door middel van neo-adjuvante inductie behandeling en indien noodzakelijk uitgebreide radicale multiviscerale chirurgie

In **hoofdstuk 10** is het effect van systemische therapie op de behandeling van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom geanalyseerd. In enkele gevallen zijn patiënten met een lokaal recidiverend rectumcarcinoom met afstandsmetastasen behandeld met systemische therapie. Dit maakte het mogelijk om het effect van systemische therapie op het lokale recidief in al eerder bestraald gebied te beoordelen en dit te vergelijken met afstandsmetastasen buiten dit bestraalde gebied. De eerdere radiotherapie maakt het effect van chemotherapie mogelijk minder effectief door de aanwezigheid van fibrose en een mogelijk verminderde vascularisatie van dit gebied. Deze studie toont inderdaad een lagere respons van het lokale recidief aan in vergelijking met de afstandsmetastasen buiten het bestraalde gebied. Deze slechte respons maakt het discutabel of systemische therapie zinvol is als palliatie. Daarnaast maakt dit het twijfelachtig of systemische therapie als inductietherapie zinvol is.

In **hoofdstuk 11** hebben we de meest recente literatuur van de behandeling van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom beoordeeld en samengevat voor de Nederlandse beroepsbeoefenaar. Een multimodaliteitsbehandeling kan tegenwoordig leiden tot genezing. Dit is in tegenstelling tot een jaar of 25 geleden toen al deze patiënten ongeneesbaar werden geacht. Zelfs patiënten die eerder TME chirurgie en radiotherapie hebben ontvangen zijn mogelijke kandidaten voor een curatieve chirurgische behandeling. Helaas is de meerderheid van de patiënten niet geschikt voor chirurgische behandeling. Dit komt vanwege de aanwezigheid van afstandsmetastasen of een te uitgebreid lokaal recidief. Deze patiënten dienen optimaal palliatief behandeld te worden, vanwege de zeer invaliderende en hevige pijn die vaak geassocieerd is met een lokaal recidief. Radiotherapie is hier het meest geschikt voor. In ongeveer 75% van de patiënten geeft radiotherapie vermindering van de klachten. Helaas is de duur van deze palliatie beperkt.

# PhD Portfolio

<b>1. PhD training</b>		<b>TOTAL:</b>	<b>31.9 ECTS</b>
<b>General courses</b>		Year	Workload
-	Biomedical English Writing and communication	2013	3 ECTS
-	Good Clinical Practice (GCP)	2013	1 ECTS
-	Basic introduction Course SPSS	2013	1 ECTS
-	Biostatistics for clinicians	2013	1 ECTS
 <b>Specific Courses</b>			
-	ANIOS surgery ikazia ziekenhuis	2013-2014	
 <b>Seminars and workshops</b>			
-	Fundamental Critical Care Support (FCCS)	2015	1 ECTS
 <b>Presentations</b>			
<b>National conferences</b>			
-	NVvH chirurgendagen	2012	1 ECTS
-	NVvH chirurgendagen	2013	1,5 ECTS
-	NVvH Chirurgendagen	2014	1,5 ECTS
-	NVvH najaarsdagen	2013	2 ECTS
-	Wetenschapsdag Erasmus MC	2014	1 ECTS
-	Daniel den Hoed Wetenschapsdag	2014	1 ECTS
 <b>International conferences</b>			
-	ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer	2013	2 ECTS
-	ECCO European Cancer Congress	2014	2 ECTS
 <b>Attendance (inter)national conferences</b>			
-	NVvH chirurgendagen	2012-2017	3.6 ECTS
-	NVvH najaarsvergadering	2012-2017	1.8 ECTS
-	ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer	2013	1.2 ECTS
-	ECCO European Cancer Congress	2014	1.3 ECTS
 <b>2. Teaching</b>			
<b>Supervising practicals and excursions, tutoring</b>			
-	Basic life support examintor	2014	1 ECTS
-	Supervising Master's theses	2014	2 ECTS
-	Clinical teaching medical students (klinisch redeneren)	2013-2014	2 ECTS



# Dankwoord

De laatste loodjes wegen het zwaarst. Dit bleek wel in de afrondende fase van dit proefschrift. Veel dank ben ik verschuldigd aan meerdere personen die mij gedurende dit project hebben begeleid.

Professor Verhoef, beste Kees; Dankzij jou heb ik de Daniel nog in z'n gloriejaren mogen meemaken. Dank dat jij het zag zitten om iemand te begeleiden die nachtdiensten met het opstarten van een promotietraject wilde combineren. Alhoewel dit in het begin even aanpoten was, maakte de sfeer in de Daniel alles goed. Met laagdrempelige begeleiding, enthousiasme en humor was jij daar voor een groot deel verantwoordelijk voor. Dierbare herinneringen zullen me bijblijven; Paella eten in Barcelona, peper op de steengrill op de mooiste bowlingbaan van 't land en businessclass naar Washington. Met name ook bedankt voor het geduld dat je hebt gehad.

Dr. Burger, beste Pim; Als ik iemand veel verschuldigd ben, dan ben jij het wel. Jij zag het in mij zitten om mij op dit project te zetten. Het begon allemaal op de assistenten kamer op 10-midden, waar we in korte tijd ons eerste artikel schreven. Hoewel het daarna wat langzamer ging, heb ik ongelooflijk veel van je geleerd. Jouw capaciteit om dingen op te schrijven, heb ik altijd bewonderd. Ook de vrijdagochtenden aan de Heemraadsingel waar je je dochters in een wipstoel zette om tijd te maken voor mij waardeerde ik altijd zeer.

Commissieleden; Professor Marijnen, Professor Lange, Professor Rutten. Het is voor mij een eer dat u plaats wilde nemen in de leescommissie. Hartelijk dank daarvoor.

Co-auteurs; met name Prof. de Wilt, dr. Van Meerten, Dr. Nuyttens, bedankt voor alle input en adviezen die jullie me hebben gegeven bij het schrijven van de artikelen van dit proefschrift.

Secretariaat chirurgische oncologie DDHK; dank voor al jullie hulp met dingen die jullie eigenlijk helemaal niet hoefden te doen.

Chirurgen in de DDHK; Dirk Grunhagen, Joost Rothbarth en Linetta Koppert, dank voor ongelooflijk goede sfeer die jullie creëerden in de Daniel en alle hulp die jullie mij hebben geboden.

Onderzoekers in DDHK; Elvira, Sepideh en Eric, bedankt voor de gezelligheid en hulp waar nodig. Met name Ninos, bedankt voor de eerste maanden dat je mij introduceerde in het onderzoeksleven en je bijdrage aan dit proefschrift.

Chirurgen Ikazia Ziekenhuis; mede dankzij jullie is het mogelijk geweest om dit proefschrift te schrijven. Met name dr. Den Hoed en dr. Vles, samen bedachten we de 'nachtdienst constructie' die de basis van dit proefschrift vormde.

Assistenten in het Ikazia ziekenhuis; Inmiddels veel verschillende samenstellingen meegemaakt, maar het is altijd een feest geweest om met jullie te werken.

Paranifmen; Victorien, 2 jaar lang hebben wij onderzoekslief en leed gedeeld. Jouw bereidheid altijd maar te blijven lachen om m'n slechte grappen waardeerde ik zeer. Gelukkig waren bijna al mijn grappen goed. Ik ben blij dat ik iemand ken die Barrones is, een Oost-Duits communistische opvoeding heeft genoten, in het weekend op een 'landgoedje' Oehoe's gaat schieten en nu aan mijn zijde wil staan tijdens mijn verdediging.

Benny; Vrienden die je maakt tijdens je studententijd heb je voor het leven. Bij jou gaat dit inderdaad op. Vanaf het moment dat ik je vanaf de stad op mijn rug naar Kralingen moest tillen na een verloren 'scissor-pepper' was onze vriendschap geboren. Ik ben blij dat je mij wil bijstaan bij mijn verdediging.

Broer en zus; Harmen en Sabine, Hoewel we door enig leeftijdsverschil in onze jeugd vaak in andere fases zaten, zitten we nu allemaal in hetzelfde schuitje. Huisje, boompje, bestje, waarbij ik geniet van de momenten dat we met zo'n grote familie bij elkaar zijn.

Papa en mama, je beseft je pas echt wat jullie allemaal voor me gedaan hebben als je zelf iemand mag opvoeden. Jullie hebben ervoor gezorgd dat ik totaal onbezorgd leven heb gehad en hebben mij alle kansen geboden die je maar kan wensen. Daarmee hebben jullie misschien wel de grootste bijdrage aan dit boek geleverd. Pap, nu ben je niet meer de enige Zeer Wel Edelgeleerde Heer.

Lieve Nathalie; met jou 'never a dull moment'. Ik ken niemand met zoveel doorzettingsvermogen als jij. Niet alles zit mee, maar daar zal jij je nooit bij neerleggen. Hoewel promoveren nooit een geliefd gespreksonderwerp was, heb je me altijd gesteund en geholpen. Jij gaf ons ons grootste geluk, Max. Ik kan me geen lievere en betere moeder voor Max bedenken. Het geluk op Max z'n gezicht als hij lekker met je aan het 'spele' is of als jij hem moet 'pakke', is voor mij onbetaalbaar. Hierom en om veel meer redenen, hou ik zoveel van je.

## Curriculum Vitae

Wijnand Jochem Alberda werd op 6 november 1983 geboren in Rotterdam. Hij groeide op in Krimpen aan den IJssel, alwaar hij onder de rook van Rotterdam in Capelle aan den IJssel in 2002 zijn atheneum diploma behaalde. Direct hierna werd hij helaas uitgeloot voor de studie geneeskunde waardoor hij 1 jaar economie en business administration heeft gestudeerd aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam.

In 2003 werd hij alsnog ingeloot voor Geneeskunde waar hij uiteindelijk in 2010 zijn arts-examen heeft behaald. Gedurende de studie werkte hij als Forgeron op de Spoed Eisende Hulp in het Ikazia Ziekenhuis, waar zijn interesse voor het vak Heelkunde werd geboren. Zijn interesse werd verder aangewakkerd doordat hij na het behalen van zijn arts-examen in 2010 als ANIOS startte in het Ikazia Ziekenhuis op de afdeling heelkunde (opleider P.T. den Hoed)

Gedurende zijn ANIOS-schap kwam hij in contact met Prof. Verhoef en dr. Burger. Deze boden hem de kans om een promotietraject in de Daniel den Hoed kliniek in Rotterdam te starten. Eind 2012 startte hij aan zijn promotie onderzoek wat hij het eerste jaar combineerde met diensten als ANIOS in het Ikazia Ziekenhuis. In zijn compensatietijd had hij zo de kans de basis voor dit proefschrift te leggen. Na 1,5 jaar full time onderzoek te hebben gedaan mocht hij in juni 2014 starten aan zijn opleiding tot chirurg. Hij begon zijn eerste jaar in het Erasmus MC (opleider B. Wijnhoven), waarna hij in 2015 terug mocht komen op het oude nest in het ikazia ziekenhuis waar hij tot op heden zeer blij is met de keuzes die hij heeft gemaakt.

Hij woont met veel plezier in Rotterdam met zijn vriendin Nathalie Roost en zijn zoon Max (24-8-2016).