

Summary in Dutch / Nederlandse samenvatting

Het colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit in de westerse wereld en het rectumcarcinoom treft ongeveer één derde van alle patiënten met een colorectaal carcinoom. In Nederland zijn in 2018 ongeveer 4.000 patiënten gediagnostiseerd met een rectumcarcinoom. De behandeling van het rectumcarcinoom is de afgelopen decennia sterk verbeterd, maar de behandeling blijft uitdagend. Het doel van de behandeling is om de overleving te verbeteren en de kans op terugkeer te verminderen, en daarmee de kwaliteit van leven te verbeteren. Het primaire rectumcarcinoom kan vaak zonder voorbehandeling, in de vorm van chemotherapie of radiotherapie, worden behandeld door totaal mesorectale excisie. In gevallen dat het rectumcarcinoom is ingegroeid in omliggende structuren, zoals bij het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom of bij een lokaal recidief rectumcarcinoom, zal een uitgebreidere behandeling nodig zijn: een multimodaliteitsbehandeling met chemo- radiotherapie en een (uitgebreide) chirurgische resectie. Dit proefschrift heeft als doel om verschillende aspecten van het primaire, lokaal voortgeschreden en lokaal recidief rectumcarcinoom uiteen te zetten en aan te geven hoe de multimodaliteitsbehandeling is te verbeteren.

In **hoofdstuk 1** worden de verschillende onderzoeksvragen met onderbouwing beschreven die beantwoord zullen worden in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** wordt de invloed van ziekenhuisvolumes op de korte en lange termijn onderzocht in een groot cohort uit de Dutch Snapshot Research Group. Volgens de Nederlandse richtlijnen moeten ziekenhuizen een minimaal aantal resecties van het rectumcarcinoom per jaar verrichten om zo de kwaliteit te waarborgen. Er werd geen verschil gevonden in uitkomsten, zoals overleving en chirurgische uitkomsten, tussen ziekenhuizen met een laag volume (<20 resecties per jaar), gemiddeld volume (20-50 resecties per jaar) of een hoog volume (>50 resecties per jaar).

In **hoofdstuk 3** is ook onderzoek beschreven naar de invloed van ziekenhuisvolumes op overleving, echter nu in de grote nationale kankerregistratie-database met gegevens van 2005 – 2013. In dit onderzoek is gestratificeerd voor het klinisch stadium voor een primaire tumor (cT1-3) of het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom (cT4). Deze studie liet zien dat patiënten met een cT4-rectumcarcinoom een verbeterde overlevingskans hadden wanneer zij behandeld werden in een hoogvolumeziekenhuis. Dit verschil verdwijnt echter na correctie voor neoadjuvante therapie. Centralisatie van deze cT4-tumoren lijkt een positieve invloed te hebben op de uitkomsten voor patiënten met deze uitgebreide tumoren.

In **hoofdstuk 4** is wederom onderzoek geanalyseerd naar de invloed van volumenormen, ditmaal naar de perioperatieve uitkomsten. In uitgebreide tumoren (cT4) is de multimodaliteitsbehandeling en chirurgie vaak technisch veeleisend in vergelijking met minder

uitgebreide tumoren (cT1-3). Voor cT1-3 tumoren waren de perioperatieve uitkomsten voor hoogvolumeziekenhuizen niet superieur aan die in laag- of gemiddeldvolumeziekenhuizen. Echter, voor patiënten met cT4-tumoren zien we dat er uitgebreidere chirurgie wordt verricht in hoogvolumeziekenhuizen met dezelfde perioperatieve resultaten. Hoogvolumeziekenhuizen bieden mogelijk een betere multimodaliteitsbehandeling, wat uiteindelijk kan leiden tot betere uitkomsten. Het lijkt dat centralisatie voor deze cT4-tumoren een positieve invloed heeft.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de behandeling van locoregionale metastasen naar de liesklieren van het rectumcarcinoom. Deze metastasen worden heden nog beschouwd als een systemische ziekte, maar er zijn aanwijzingen dat deze lokaal goed te behandelen zijn, door middel van chirurgie. In deze studie zien we dat patiënten met alleen metastasen naar de liesklieren en een primair rectumcarcinoom bij adequate behandeling een 5-jaars-overleving van 52% hebben. Voor patiënten met metastasen elders of een lokaal recidief rectumcarcinoom zijn de uitkomsten slechter. Deze studie laat zien dat patiënten met metastasen alleen in de liesklieren en een primair rectumcarcinoom niet per se beschouwd moeten worden als patiënten met een systemische ziekte, en in opzet curatief behandeld kunnen worden.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we een pilotstudie naar de bruikbaarheid van een nieuwe techniek voor het sluiten van de perineale wond na een abdominoperineale rectumresectie. Na een abdominoperineale resectie is er een grote kans op wondgenezingsstoornissen. Vele verschillende manieren van wondsluiting zijn reeds bekend, zoals het gebruik van myocutane flap. Deze hebben echter het nadeel dat elders een nieuwe wond gemaakt wordt. In de huidige studie onderzoeken we de bruikbaarheid van de gluteale turnover-flap, die direct na de operatie is te creëren zonder additionele schade aan te richten. In deze studie zien we dat de meerderheid van patiënten een ongecompliceerde wondgenezing had en de gluteale turnover-flap potentie heeft voor perineale wondsluiting. Dit zal echter moeten worden onderzocht in een grotere gerandomiseerde studie.

In **hoofdstuk 7** verrichten we ook onderzoek naar perineale wondgenezing. Op dit moment wordt in veel gevallen gebruik gemaakt van een omentumplastiek ter bevordering van de wondgenezing. Het idee van een omentumplastiek is om het kleine bekken op te vullen met het omentum en de genezende of beschermende werking van het omentum te benutten ter bevordering van de wondgenezing. In dit systematische review en meta-analyse zijn uit alle recente studies waar het gebruik van een omentumplastiek wordt toegepast gegevens opgevraagd. Een uitgebreide analyse van deze gegevens laat geen verbetering van de wondgenezing zien door het gebruik van een omentumplastiek. Het blijkt zelfs dat een omentumplastiek juist een verhoogde kans op een perineale hernia

geeft op de langere termijn. Het gebruik van een omentumplastiek lijkt niet het gewenste effect te hebben om perineale wondgenezing te verbeteren.

Hoofdstuk 8 beschrijft een groot cohort van patiënten met het lokaal recidief rectumcarcinoom. Deze patiëntengroep vereist een speciale behandeling. Het recidief carcinoom zit in het kleine bekken met soms doorgroei in aanliggende structuren zoals het urogenitale stelsel, daarnaast presenteert de meerderheid van deze patiënten zich met afstandsmetastasen. Het belangrijkste van de behandeling is het bereiken van een radicale resectie-marge. Als dit niet mogelijk is, dan is een behandeling met chemotherapie of radiotherapie een optie. Na een chirurgische behandeling, indien mogelijk, hebben patiënten met een R0- of R1-resectie een significant betere 5-jaarsoverleving van respectievelijk 51% en 34% dan patiënten met een R2-resectie (10%) of niet-chirurgische behandeling (4%). Patiënten met een R2-resectie hebben zelfs een slechtere overleving dan patiënten met optimale niet-chirurgische behandeling. Patiënten met een hoge kans op een R2-resectie kunnen in geselecteerde gevallen dus mogelijk niet chirurgisch behandeld worden, gezien de morbiditeit en mortaliteit van chirurgie. Niet chirurgisch behandelde patiënten kunnen echter veel lokale tumorklachten zoals pijn, fisteling en bloedingen ervaren. In beide gevallen dient rekening te worden gehouden met de kwaliteit van leven.

Hoofdstuk 9 toont een overzicht van de chirurgische behandeling van het lokaal voortgeschreden of recidief rectumcarcinoom indien er sprake is van ingroei in aanliggende organen zoals de blaas. In deze gevallen dient een totaal-exenteratie te worden verricht. Dit is een ingreep waarbij door middel van chirurgie de tumor vaak *enbloc* met het urogenitale stelsel bij de man of vrouw wordt verwijderd. Dit hoofdstuk beschrijft een overzicht van indicatie, procedure en uitkomsten op korte en lange termijn. De 5-jaarsoverleving varieert tussen 22% tot 66% voor het lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom en 0% tot 37% voor het recidief rectumcarcinoom. De perioperatieve mortaliteit ligt tussen de 0% en 10%. Een radicale resectie-marge is de belangrijkste prognostische factor. Kwaliteit van leven is kort na de chirurgie verminderd maar verbetert al binnen drie maanden na de ingreep tot bijna op het oude niveau, terwijl bij onbehandelde patiënten de kwaliteit van leven achteruit gaat. Een totaal-exenteratie lijkt dus een gerechtvaardigde ingreep.

In **hoofdstuk 10** is onderzoek verricht naar de invloed van leeftijd en het uitvoeren van een totaal-exenteratie voor het lokaal voortgeschreden of recidief rectumcarcinoom. Het is algemeen bekend dat ouderen vaak een hogere mortaliteit en morbiditeit ervaren bij operaties. De oncologische uitkomsten kunnen echter gelijkwaardig zijn. In dit hoofdstuk zien we dat binnen 30 dagen na de operatie de perioperatieve mortaliteit bij ouderen (≥ 70 jaar) significant hoger is. Maar na 30 dagen verdwijnt dit verschil. De algehele overleving is niet significant verschillend. Als patiënten vooraf goed geselecteerd worden

in een multidisciplinair overleg, moet leeftijd niet de weerhoudende factor zijn voor een totaal-exenteratie.

In **hoofdstuk 11** vergelijken we de uitkomsten van het aanleggen van een colon-conduit en een ileum-conduit als urinedeviatie na een totaal-exenteratie. Beide procedures zijn geassocieerd met complicaties maar er zijn ook conduit-specifieke complicaties gerelateerd aan een conduit. In het geval van een ileum-conduit is er een kans op naadlekkage omdat er een extra ileo-ileale anastomose wordt gecreëerd, in ons cohort was dit 4%. Dit risico wordt vermeden bij het aanleggen van een colon-conduit. Daarnaast zagen wij een hoger percentage van postoperatieve ileus na het aanleggen van een ileum-conduit. De overige postoperatieve uitkomsten lieten geen significante verschillen zien. Het colon-conduit lijkt dus een bruikbaar alternatief voor een ileum-conduit voor patiënten die een eindstandig colostoma krijgen.

APPENDICES

1. LIST OF PUBLICATIONS

This thesis

The influence of hospital volume on long-term oncological outcome after rectal cancer surgery.

Jonker FHW, **Hagemans JAW**, Burger JWA, Verhoef C, Borstlap WAA, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group.

Int J Colorectal Dis. 2017 Dec;32(12):1741-1747. doi: 10.1007/s00384-017-2889-2. Epub 2017 Sep 7.

PMID: 28884251

Hospital volume and outcome in rectal cancer patients; results of a population-based study in the Netherlands.

Hagemans JAW, Alberda WJ, Verstegen M, de Wilt JHW, Verhoef C, Elferink MA, Burger JWA.

Eur J Surg Oncol. 2019 Apr;45(4):613-619. doi: 10.1016/j.ejso.2018.12.018. Epub 2018 Dec 26.

PMID: 30600101

The impact of hospital volume on perioperative outcomes of rectal cancer.

Jonker FHW, **Hagemans JAW**, Verhoef C, Burger JWA.

Eur J Surg Oncol. 2017 Oct;43(10):1894-1900. doi: 10.1016/j.ejso.2017.07.009. Epub 2017 Jul 29.

PMID: 28822603

Treatment of Inguinal Lymph Node Metastases in Patients with Rectal Adenocarcinoma.

Hagemans JAW, Rothbarth J, van Bogerijen GHW, van Meerten E, Nuyttens JJME, Verhoef C, Burger JWA.

Ann Surg Oncol. 2019 Apr;26(4):1134-1141. doi: 10.1245/s10434-019-07191-4. Epub 2019 Feb 6.

PMID: 30725310

Feasibility of a subcutaneous gluteal turnover flap without donor site scar for perineal closure after abdominoperineal resection for rectal cancer.

Blok RD, **Hagemans JAW**, Burger JWA, Rothbarth J, van der Bilt JDW, Lapid O, Hompes R, Tanis PJ.

Tech Coloproctol. 2019 Aug;23(8):751-759. doi: 10.1007/s10151-019-02055-1. Epub 2019 Aug 20.

PMID: 31432332

A Systematic Review and Meta-analysis on Omentoplasty for the Management of Abdominoperineal Defects in Patients Treated for Cancer.

Blok RD*, **Hagemans JAW***, Klaver CEL, Hellinga J, van Etten B, Burger JWA, Verhoef C, Hompes R, Bemelman WA, Tanis PJ.

Ann Surg. 2020 Apr;271(4):654-662. doi: 10.1097/SLA.0000000000003266.

PMID: 30921047

Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre.

Hagemans JAW, van Rees JM, Alberda WJ, Rothbarth J, Nuyttens JJME, van Meerten E, Verhoef C, Burger JWA.

Eur J Surg Oncol. 2020 Mar;46(3):448-454. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.037. Epub 2019 Nov 3.

PMID: 31761506

Pelvic exenteration for invasive rectal cancer of the anterior compartment

Hagemans JAW, van Rees JM, Rothbarth J, Verhoef C, Burger JWA.

Wiley and Sons

Submitted

Total pelvic exenteration for locally advanced and locally recurrent rectal cancer in the elderly.

Hagemans JAW, Rothbarth J, Kirkels WJ, Boormans JL, van Meerten E, Nuyttens JJME, Madsen EVE, Verhoef C, Burger JWA. Eur J Surg Oncol. 2018 Oct;44(10):1548-1554. doi:

10.1016/j.ejso.2018.06.033. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30075979

Outcomes of urinary diversion after surgery for locally advanced or locally recurrent rectal cancer with complete cystectomy; ileal and colon conduit.

Hagemans JAW*, Voogt ELK*, Rothbarth J, Nieuwenhuijzen GAP, Kirkels WJ, Boormans JL, Koldewijn EL, Richardson R, Verhoef C, Rutten HJT, Burger JWA.

Eur J Surg Oncol. 2020 Feb 20. pii: S0748-7983(20)30123-2. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.021. [Epub ahead of print]

PMID: 32122756

Not in this thesis

Salvage Abdominoperineal Resection for Squamous Cell Anal Cancer: A 30-Year Single-Institution Experience.

Hagemans JAW, Blinde SE, Nuyttens JJ, Morshuis WG, Mureau MAM, Rothbarth J, Verhoef C, Burger JWA.

Ann Surg Oncol. 2018 Jul;25(7):1970-1979. doi: 10.1245/s10434-018-6483-9. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29691737

ASO Author Reflections: Salvage Surgery for Anal Cancer.

Hagemans JAW. Ann Surg Oncol. 2018 Dec;25(Suppl 3):852-853. doi: 10.1245/s10434-018-7025-1. Epub 2018 Nov 9. No abstract available. PMID: 30414037

Acute malignant obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis: The role of palliative surgery.

de Boer NL, **Hagemans JAW**, Schultze BTA, Brandt-Kerkhof ARM, Madsen EVE, Verhoef C, Burger JWA.

Eur J Surg Oncol. 2019 Mar;45(3):389-393. doi: 10.1016/j.ejso.2018.12.015. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30594405

Management strategies for patients with advanced rectal cancer and liver metastases using modified Delphi methodology: results from the PelvEx Collaborative.

PelvEx Collaborative.

Colorectal Dis. 2020 Feb 11. doi: 10.1111/codi.15007. [Epub ahead of print]

PMID: 32043753

Changing outcomes following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer.

PelvEx Collaborative.

BJS Open. 2019 Mar 6;3(4):516-520. doi: 10.1002/bjs5.50153. eCollection 2019 Aug.

PMID: 31388644

Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes.

PelvEx Collaborative.

Eur J Surg Oncol. 2019 Oct;45(10):1787-1795. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.011. Epub 2019 Jun 14. Review.

PMID: 31255441

Pelvic Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy

Pelvex Collaborative

Ann Surg. 2019 Nov;270(5):899-905. doi: 10.1097/SLA.0000000000003533.

PMID: 31634184

Simultaneous pelvic exenteration and liver resection for primary rectal cancer with synchronous liver metastases: results from the PelvEx Collaborative

PelvEx Collaborative

Colorectal Dis. 2020;10.1111/codi.15064. doi:10.1111/codi.15064 [Epub ahead of print, 2020 Apr 15.]

PMID: 32294308

2. LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS

W.J. Alberda

Department of Surgery
Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam
w.alberda@ikazia.nl

W.A. Bemelman

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
w.a.bemelman@amc.uva.nl

J.D.W. van der Bilt

Department of Surgery
Flevoziekenhuis, Almere
j.vanderbilt@flevoziekenhuis.nl

R.D. Blok

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
r.d.blok@amc.uva.nl

G.H.W. van Bogerijen

Department of Radiation Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
g.vanbogerijen@erasmusmc.nl

J.L. Boormans

Department of Urology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
j.boormans@erasmusmc.nl

W.A.A. Borstlap

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
w.a.borstlap@amc.uva.nl

J.W.A. Burger

Department of Surgical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
Department of Surgery
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
pim.burger@catharinaziekenhuis.nl

Dutch Snapshot Research Group

info@snapshotresearch.nl

M.A. Elferink

Department of Research
Netherlands Comprehensive Cancer Organization (IKNL), Utrecht
m.elferink@iknl.nl

B. van Etten

Department of Surgical Oncology
University Medical Center Groningen, Groningen
b.van.etten@umcg.nl

J. Hellinga

Department of Plastic Surgery
University Medical Center Groningen, Groningen
j.hellinga@umcg.nl

R. Hompes

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
r.hompes@amc.uva.nl

F.H.W. Jonker

Department of Surgery
Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk
fjonker@rkz.nl

W.J. Kirkels

Department of Urology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
w.j.kirkels@erasmusmc.nl

C.E.L. Klaver

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
c.e.klaver@amc.uva.nl

E.L. Koldewijn

Department of Urology
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
evert.koldewijn@catharinaziekenhuis.nl

O. Lapid

Department of Plastic and Reconstructive Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
o.lapid@amc.uva.nl

E.V.E. Madsen

Department of Surgical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
e.madsen@erasmusmc.nl

E. van Meerten

Department of Medical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
e.vanmeerten@erasmusmc.nl

J.J.M.E. Nuyttens

Department of Radiation Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
j.nuyttens@erasmusmc.nl

J.M. van Rees

Department of Surgical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
j.vanrees@erasmusmc.nl

J. Rothbarth

Department of Surgical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
j.rothbarth@erasmusmc.nl

H.J.T. Rutten

Department of Surgery
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
harm.rutten@catharinaziekenhuis.nl

P.J. Tanis

Department of Surgery
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam
p.j.tanis@amc.uva.nl

C. Verhoef

Department of Surgical Oncology
Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam
c.verhoef@erasmusmc.nl

M.G. Verstegen

Department of Surgery
Radboud University Medical Center, Nijmegen
marlies.verstegen@cwz.nl

E.L.K. Voogt

Department of Surgery
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
eva.voogt@catharinaziekenhuis.nl

J.H.W. de Wilt

Department of Surgery
Radboud University Medical Center, Nijmegen
hans.dewilt@radboudumc.nl

3. PHD PORTFOLIO

Name PhD student: Jan Hagemans, MD	PhD period: March 2017 – March 2019	
Erasmus MC department: Surgery, Division of Surgical Oncology	Promotor: prof. dr. C. Verhoef	
Research school: Erasmus MC, MolMed	Copromotor: dr. J.W.A. Burger	
PhD Training	Year	ECTS
Research courses		
- <i>OpenClinica training</i>	2017	1.0
- <i>Basic Introduction Course on SPSS</i>	2017	1.0
- <i>Microsoft Excel 2010 Basic</i>	2017	0.3
- <i>Research Integrity</i>	2017	0.3
- <i>Biostatistical Methods I: Basic Principles Part A (NIHES)</i>	2018	2.0
- <i>Microsoft Excel 2010 Advanced</i>	2018	0.3
- <i>Survival Analysis Course</i>	2018	1.0
Specific courses		
- <i>Advanced Life Support Course</i>	2016	1.0
- <i>Advanced Trauma Life Support</i>	2019	1.0
- <i>Fundamental Critical Care support</i>	2019	1.0
Presentations		
- Annual Meeting Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG)	2017 & 2018	1.0
<i>REACT-Trial: Adjuvant chemotherapy for prevention of recurrence in patients with detectable ctDNA after surgery for stage II-III rectal cancer</i>		
- European Society of Coloproctology (ESCP), Berlin, Germany	2017	2.0
<i>Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer</i>		
- Society of Surgical Oncology (SSO), Chicago, United States of America	2018	2.0
<i>Salvage abdominoperineal resection for squamous cell anal cancer: A 30-year single institution experience</i>		
- European Society of Surgical Oncology (ESSO), Budapest, Hungaria	2018	6.0
<i>Treatment of inguinal lymph node metastases in patients with rectal adenocarcinoma</i>		
<i>Total pelvic exenteration for locally advanced and locally recurrent rectal cancer in the elderly</i>		
<i>Salvage abdominoperineal resection for squamous cell anal cancer: A 30-year single institution experience</i>		
(Inter)national Conferences		
- <i>Annual Science Day Surgery Erasmus MC 2017</i>	2017	1.0
- <i>NVVH Chirurgendagen 2017</i>	2017	1.0
- <i>Liver Metastasis Research Network 2017</i>	2017	1.0
- <i>18e Wondcongres 2017</i>	2017	1.0
- <i>Annual Science Day Surgery Erasmus MC 2018</i>	2018	1.0
- <i>NVVH Chirurgendagen 2018, NVVH</i>	2018	1.0
- <i>19e Wondcongres 2018</i>	2018	1.0
- <i>Annual Science Day Surgery Erasmus MC 2019</i>	2019	1.0
- <i>20e Wondcongres 2019</i>	2019	1.0

Teaching activities	Year	Workload (ECTS)
Supervising practicals and excursions		
- Basic Life Support examiner medical students 2018	2018	1.0
- Basic Life Support examiner medical students 2017	2017	1.0
Supervising Bachelor / Master students		
- B.T.A. Schultze	2017	2.0
- B. Galjart	2017	2.0
- J.M. van Rees	2018	2.0

4. DANKWOORD

Promoveren gaat niet vanzelf en al helemaal niet alleen. Dit proefschrift is tot stand gekomen door veel hulp, goede begeleiding en oneindige steun van anderen gedurende het gehele traject. De laatste loodjes wegen het zwaarst. Zonder de toewijding en energie van vele personen hadden deze nog zwaarder gewogen. Ik ben velen dankbaar voor het uiteindelijke resultaat.

Geachte promotor, beste professor Verhoef, beste Kees, dit is denk ik de eerste keer dat ik u met professor aanspreek zonder dat ik iets van u wil hebben maar u juist iets van mij krijgt, mijn langverwachte proefschrift. Als coassistent heb ik al even aan de fantastische sfeer in “de Daniel” mogen proeven. Wat ben ik blij dat jij mij nog terug wilde zien als ANIOS en arts-onderzoeker. Het zegt wat over jouw vermogen om te motiveren, als je ook mensen voor wie wetenschappelijk onderzoek altijd een ver-van-mijn-bed-show is geweest een proefschrift kan laten schrijven. Jouw enthousiasme, goede humeur, humor en talent voor tafelvoetbal hebben mijn periode als onderzoeker er een om niet te vergeten gemaakt. Ik ken geen professor die 21 etages met de trap omhoogkomt om zijn onderzoekers een hart onder de riem te steken met kilo's snoep. Zelfs tijdens de langdurige afrondende fase van mijn onderzoek had je geduld en rust om mij toch over de eindstreep te trekken. Heel veel dank voor de fantastische tijd en begeleiding!

Geachte copromotor, beste dr. Burger, beste Pim, ik ben er trots op dat ik met jou in een relatief korte tijd veel werk heb kunnen verzetten, en voor het laatste gedeelte moet ik je nog bedanken voor je geduld. Het eerste A4-tje vol ideeën werden er steeds meer en altijd met boordevol energie. Op de gang van de Daniel was je altijd bereid tot overleg naast het standaard koffietje op vrijdagochtend met de radio op de achtergrond. Zelfs na de verhuizing, voor ons naar het centrum en voor jou naar je begeerde voetbalstad Eindhoven, bleven de lijntjes kort. Ook als het even tegenzat, had jij wel een idee om het tijt te keren. Ik heb enorme waardering voor de tijd en energie die je in het proefschrift hebt gestoken, waarvoor heel veel dank!

Geachte leden van de promotiecommissie, ik wil u allemaal hartelijk danken voor uw tijd en aandacht voor het beoordelen van dit proefschrift. Daarnaast kijk ik uit naar het wisselen van gedachten over de inhoud van dit proefschrift.

Dr. van Meerten, dr. Nuytens, dr. Boormans, beste Esther, Jan en Joost, zonder jullie nuttige commentaar en hier en daar een kritische noot zijn veel stukken uit dit proefschrift scherper op papier gezet. De multidisciplinaire aanpak en het overleg hebben mij op vele vlakken vooruitgeholpen.

Paranimfen, beste Frans en Maarten. Wat vind ik het mooi dat jullie naast mij staan om mede mijn proefschrift verdedigen. Frans, jij kent mij langer dan ikzelf. Dus de droom om te promoveren ken jij ook langer dan ik. Dit kwam natuurlijk altijd ter sprake bij onze welkijkse belletjes met de stimulerende vragen als: ga je ooit nog wel promoveren? Als je er niet om vraagt krijg je geen antwoord, heb ik van jou geleerd. Dus het continue vragen om mijn proefschrift heeft wellicht tot dit eindresultaat geleid. Maarten, ik heb je leren kennen als die gast uit Groningen, maar in de G-flat is onze vriendschap geboren. Zonder enige controle van welke begeleider dan ook, hebben wij daar een héél klein begin gemaakt aan onze proefschriften. We hebben tijdens onze periode als onderzoeker veel ups en downs meegemaakt en vonden onszelf soms zielige hardwerkende onderzoekers, vooral als de koffiebbonen weer vervangen moesten worden. Eigenlijk hadden we de tijd van ons leven, denk ik nu. Bedankt voor alle mooie herinneringen en dat er nog veel mogen komen.

Beste chirurgen van de Daniel, dr. Rothbarth, dr. Grünhagen, dr. Koppert, dr. Madsen, dr. van Ginhoven, beste Joost, Dirk, Linetta, Eva en Tessa. Mijn leven in de kliniek begon onder jullie vleugels en begeleiding. Om daarna door te stromen in het chirurgisch onderzoek was voor mij de perfecte opbouw. Door jullie begeleiding en voorbeeld in de kliniek kon ik weer met vertrouwen als ANIOS aan de slag. De gezellige overdrachten en lunches in restaurant Daniel zijn herinneringen om niet te vergeten.

Frederik, een goed begin is het halve werk. Zonder jou geen begin. Onwijs veel dank voor de kickstart die jij mij hebt gegeven onder jouw vleugels en daarnaast de introductie tot het congresleven in Berlijn!

Wijnand, in vele opzichten ben ik jou achternagegaan. We delen de kennis over een onwijs ingewikkelde database, hebben af en toe onze onderzoekteugels laten vieren, en hebben wat stukken achtergelaten voor onze opvolger. Je hebt mij in het zadel geholpen. Dank voor je hulp en motiverende teksten, quote: "onderzoek is toch het mooiste wat er is"!

Secretariaat "de Daniel" bedankt voor alle hulp. In het bijzonder Sandra bedankt. Als wij weer even met onze handen in het haar zaten, wist jij altijd een oplossing voor alles. Hoe jij alles weet te managen, is bijzonder! Daarnaast was het onwijs gezellig om even ons hart te luchten, maar ook over koetjes en kalfjes te praten, als het onderzoek weer even tegenzat.

Robin, eerlijk gezegd nooit gedacht dat we na ruim anderhalf jaar ploeteren toch een mooi review eruit zouden persen en uiteraard ook de BIOPEX.

Eva, wat hebben we lief en leed gedeeld over jouw eerste en mijn laatste stuk, blij dat het in versie 30 een mooie publicatie is geworden!

Daniel-vriendjes, aan het mooie Lago di Daniel en op onze bekende gang op A1 hebben we een unieke leuke en hechte onderzoeksgroep gehad. Vrijdagochtend aan de pecanootbroodjes en vrijdagmiddag op het dak. Hoe hebben we het ooit allemaal afgekregen. De mannenkamer, de vrouwenkamer, het grachtenpand, de tafelfuotbaltafel, de ping-pongtafel en natuurlijk de Na-21-flat, iedere kamer heeft te veel herinneringen om op te noemen. Bedankt allemaal voor de mooie tijd.

Diederik, Huppy, zonder jou geen proefschrift of in ieder geval een zonder figuren en tabellen. Jouw snelle oplossingen met computers hebben mij dagen aan overtuiken bespaard. Als coin-investors hebben we het helaas niet gered, maar als onderzoekers gaat het ons vooralsnog aardig af! Bedankt voor alle hulp.

Pien, waar ik je heb leren kennen in de grotten van Maastricht is onze vriendschap pas echt tot leven gekomen tijdens het onderzoek. De Mathletes als een betweterig studiegroepje en uiteindelijk het Diamond Duo. We hebben zoveel ideeën dat er zelfs een bucketlist voor gemaakt moest worden. Concert at Sea is er al vanaf (helaas). De discipline en snelheid waarmee jij je proefschrift hebt afgerond heeft mij ook dat extra zetje in de rug gegeven en door jou kan ik tijdens mijn verdediging Engelse woorden moeiteloos uitspreken. Wat hebben we gelachen en wat gaan we nog lachen, bedankt!

Flex 21-OGC, wat was het wennen na de samensmelting tussen Noord en Zuid, de verwonderde proeven om het bezit van de kamertjes en immuniteit. Expeditie Robinson was er niets bij. Het ultieme hoogtepunt na de samensmelting was natuurlijk de trip naar Boedapest en bar "Click" waar de bar altijd rijkelijk bezet was. Maar de ontelbare lunches in de pantry als hoogtepunt van de dag waren een genot en een garantie voor gezelligheid.

Wondcongresvrienden, het Wondcongres heeft altijd een belangrijke rol gespeeld tijdens mijn onderzoek. Een week voorafgaand aan de vergadering kon ik iedere dag al een half uur besteden aan het eventuele menu voor die avond. De gezelligheid stond altijd voorop met als hoogtepunt het Lustrum in Het Nieuwe Luxor Theater. Wound Wound Wound.....!

Chirurgen, assistenten en Forgerons van het Ikazia. Hier is het eigenlijk allemaal begonnen, in het kleine hokje van de SEH is mijn interesse voor de chirurgie meer en meer gegroeid. De tijd als Forgerons was fantastisch en nadat ik zelf was geopereerd in het Ikazia wist ik het zeker, ik wilde graag terugkeren naar het oude nest. Ik ben dan ook zeer gelukkig dat ik in deze mooie groep chirurgen en assistenten mijn opleiding kan vervolgen. Dr. den Hoed, dr. Vles, beste Ted en Wouter dank voor alle hulp en adviezen door de jaren heen!

Ketsheuvel, wat begonnen is als een GVB-cursus waar ik nooit aan deelgenomen heb, is uitgegroeid tot een gezellige club in Rotterdam. Eindeloze borrels en lunches bij WP en talloze LAN-avonden, die altijd garant staan voor onwijze gezelligheid. Uiteindelijk uitgegroeid tot ons eigen Team West waarmee we ook op sportief vlak elkaar tot het uiterste drijven. Louis en Hylke in het bijzonder, we hebben, denk ik, de meeste uren bij WP en online gezamenlijk doorgebracht en daar over uiterst belangrijke levensvragen en op medisch gebied enorm met elkaar kunnen relativeren. Dat we nog vele jaren door mogen gaan.

Matteo, Mick en Romke, de schaarse vrijdagavonden eens in de paar maanden voelen altijd alsof het een wekelijks samenzijn is. Een onwijs gelukkig toeval dat in Berlijn heeft plaatsgevonden is uitgegroeid tot een bijzonder waardevolle vriendschap tussen drie Bos-schenaren en een eigenwijze Hagenees. Ik kijk uit naar de volgende vrijdag.

Tom, Geus, anderhalf jaar lang heb jij de Binnenweg en Breitnerstraat een stuk gezelliger gemaakt. Je hebt veel ups en downs van het promotietraject meegekregen, en daarnaast heb je het roer een paar keer om zien gaan, maar ik kan je nu vertellen: het roer is om.

Hockeymaatjes, hockey was altijd een rode draad en enorm genieten zowel bij Victoria als Rotterdam. Met name de TD's en iedere rit met Autootje Uno was onvergetelijk. De donderdagavonddinetjes met jullie, Linho, Kaas, Geus en Jaac waren een genot om te mee te maken.

JC Mañana, volgens mij heeft iedereen, behoudens Romke, nooit precies begrepen wat ik nou heb uitgevoerd. Een proefschrift over zonnebrand was wellicht een stuk interessanter geweest. Echter alle Saturdays, spelletjesavonden en vakanties gaven mij genoeg afleiding om de week iedere keer met een halve batterij te beginnen.

Eetclub, wat begonnen is als een avondje lasagne van Gis en knapperige asperges van Carl en Bert, is uitgegroeid tot een heerlijke avond waar jullie al mijn sappige ziekenhuis-verhalen aanhoren. Maar ook het eindeloze geklaag over onderzoek en de uitleg dat ik geen coassistent meer ben. Het ventileren op avonden als deze maken mijn leven een stuk aangenamer. Dat er nog maar vele eetclubavonden en vakanties mogen volgen.

Lieve Carlijn en Frans, ik ben gelukkig dat ik jullie als leuke zus en broer mag hebben. Met jullie om mij heen is het leven altijd een feest. Wat bijzonder dat we allemaal arts zijn geworden, wellicht omdat de broertjes allebei hun oudere zus hebben gevolgd. Hoewel we allemaal arts zijn, kennen wij geen borrels en etentjes waar het altijd over het ziekenhuis gaat. Jullie humor en gezelligheid komen altijd weer terug in onze wekelijkse telefoontjes,

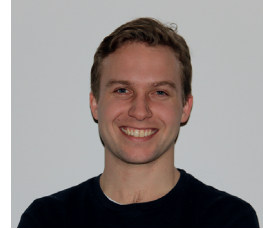
maar geven ook ruimte om lekker te ventileren over het leven. Ik kijk weer enorm uit naar onze eerstvolgende gezamenlijke vakantie, want voor mijn gevoel gaan we dan weer vijftien tot twintig jaar terug in de tijd toen we met ons drieën op de achterbank zaten met alle gevolgen van dien.

Lieve mama en papa, eindelijk is het zover. Zonder jullie steun was dit boekje er niet geweest. Jullie zijn altijd trouwe supporters, was het niet met applaus langs het veld dan was het wel met Bossche bollen aan de keukentafel. Ik word er onwijs gelukkig van als we 'even' kunnen bellen en dan weer helemaal up to date zijn over van alles en nog wat. Het is altijd een verademing om op de Willem van Oranjelaan te komen. De gezelligheid en gastvrijheid in combinatie met de beste chef-kok koester ik enorm. Ik hoop dat er nog vele mooie herinneringen zullen volgen. Bedankt voor alle steun alle jaren.

Lieve Chenette, jij kent mij eigenlijk al net zo lang of eigenlijk langer dan de weg naar dit proefschrift. De jaren voorafgaand waren vooral lang leve de lol samen. Daarna zijn we "iets" serieuzer geworden en ben ik onwijs trots op je hoe hard je werkt, en toch altijd voor mij klaar staat. De laatste periode werd het gezeur over het proefschrift je wellicht eventjes te veel en ben je een jaartje naar Zwitserland verhuisd. Het was een jaar waarin we allesbehalve stil hebben gezeten, ontelbare tripjes voor dag en dauw hebben gemaakt die ons nog dichter bij elkaar hebben gebracht. Maar wat ben ik blij dat je weer bent teruggekomen om lekker te settelen in onze favoriete wijk en ons heerlijke leventje samen te vervolgen.

5. ABOUT THE AUTHOR

Jan Anton Willem Hagemans was born on October 7th, 1989 in 's-Hertogenbosch, the Netherlands, as youngest son of Wim Hagemans and Annette Hagemans-Hombergen and brother of Frans and Carlijn Hagemans. After finishing elementary school in Vught, he attended secondary school at the Sint-Janslyceum in 's-Hertogenbosch and graduated in the summer of 2008.



In September 2008, he started to study Medicine at the Erasmus University Medical School in Rotterdam. During his studies, he played and continued to play field hockey in the first team for HV Victoria (2008 – 2011 & 2014 – 2016) and HC Rotterdam (2011 – 2014). With HV Victoria, he became champion of the second Dutch national league in 2009. The greatest achievements with HC Rotterdam were winning the Championship of the first Dutch National Hockey League in 2013, the fourth place in the Euro Hockey League in 2013 and winner of the indoor Championship in 2014. During Medical School he joined 'Les Forgerons', a student team of the Emergency department of the Ikazia Hospital, in Rotterdam and he worked as operating room assistant at the Department of Surgery in Havenziekenhuis Rotterdam. Both of these jobs impressed him and his interests in the field of surgery developed more and more. Before starting his clinical internships, he finished his master research in peripheral nerve regeneration at the Department of Plastic and Reconstructive Surgery at the Erasmus Medical Centre (prof. dr. Hovius). In the beginning of 2016, he went to Sydney, Australia, for a clinical internship at the Surgical Oncology Unit of the Royal Prince Alfred Hospital (prof. dr. O. Nieweg) and the Melanoma Institute Australia (prof. dr. J. Thompson). After this internship, he did his final clinical internship at the Department of Surgery in the Ikazia Hospital Rotterdam (dr. P.T. den Hoed) and concurrently he started his research into rectal cancer.

He obtained his master degree of Medicine in June 2016. He started working as senior house officer and simultaneously started his research career at the Department of Surgical Oncology of the Erasmus MC Cancer Institute under supervision of prof. dr. C. Verhoef. In March 2017, he started as fulltime PhD-student for almost 2 years. In April 2019, he started working as senior house officer at the Department of Surgery in the Ikazia Hospital Rotterdam and In January 2020, he started with his surgical residency training under supervision of dr. P.T. den Hoed.