

Ontwikkelingen in de lokale therapie van colorectale levermetastasen

Developments in the local treatment of colorectal liver metastases

F.B. Achterberg, MSc¹, dr. M.C. Burgmans², dr. E. Kapiteijn³, dr. H.M. Ceha⁴, dr. H.H. Hartgrink⁵ en dr. R.J. Swijnenburg^{5*}

SAMENVATTING

Meer dan de helft van de patiënten met een colorectaal carcinoom ontwikkelt levermetastasen. Het aantal vormen van lokale behandeling van colorectale levermetastasen (CRLM) is in de afgelopen jaren uitgebreid. Naast chirurgische resectie zijn er tegenwoordig meerdere modaliteiten beschikbaar, zoals lokale ablatie, stereotactische radiotherapie, chemoembolisatie en selectieve intra-arteriële radiotherapie. Het behandelplan wordt multidisciplinair bepaald en is sterk afhankelijk van zowel oncologische, anatomische als patiëntgebonden factoren. In dit artikel geven wij een overzicht van de Nederlandse richtlijn, beschikbare lokale behandelingsvormen voor CRLM, de verschillende indicaties en wetenschappelijke onderbouwing.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:39-48)

SUMMARY

More than half of all patients with colorectal cancer will develop liver metastases at some point. New therapies in the treatment of colorectal liver metastases (CRLM) are developed at a quick pace. Besides surgical treatment, new modalities such as ablation therapy, stereotactic radiation therapy, radioembolization and selective internal radiotherapy are now available. The choice of treatment is made by a multidisciplinary tumor board. The decision for the type of treatment is based on the combination of oncological, anatomical and patient-specific factors. This article is based on the current guidelines for the treatment of CRLM in the Netherlands and provides a review about recent literature, treatment indications, and future developments.

EPIDEMIOLOGIE EN OVERLEVINGSCIJFERS

Het colorectaal carcinoom is na huidkanker de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. In 2016 werden ruim 15.400 mensen gediagnosticeerd met colorectaal carcinoom.¹ Van deze patiënten krijgt 50-60% uiteindelijk levermetastasen. Een deel (20-30%) heeft tijdens het stellen van

de diagnose reeds een of meerdere levermetastasen (synchrone metastasen), anderen krijgen deze op een later tijdstip tijdens follow-up (metachrone metastasen).²⁻⁴ Voor de curatieve behandeling van colorectale levermetastasen (CRLM) heeft chirurgische resectie de voorkeur. Hierbij kan een vijfjaarsoverleving van 35-60% worden behaald. Slechts

¹arts-onderzoeker Image Guided Surgery, afdeling Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, ²interventiecardioloog, afdeling Interventieradiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ³medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁴radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Haaglanden Medisch Centrum, locatie Antoniushove, ⁵oncologisch chirurg, afdeling Oncologische Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, *namens het Leverpanel van het Universitair Kanker Centrum-Leiden Den Haag (UKC-LD). Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R.J. Swijnenburg, oncologisch chirurg, afdeling Oncologische Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 91 11, e-mailadres: r.j.swijnenburg@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: aanvullende diagnostiek, chirurgische resectie, colorectale levermetastasen, inductiechemotherapie, lokale ablatie, minimaal invasief, multidisciplinair, selectieve intra-arteriële radiotherapie, stereotactische radiotherapie, transarteriële chemo-embolisatie

Keywords: colorectal liver metastases, conversion chemotherapy, diagnostics, microwave ablation, minimally invasive liver resection, multidisciplinary approach, radioembolization, radiofrequent ablation, selective internal radiotherapy, stereotactic body radiation therapy, surgery

20% van de patiënten met CRLM komt echter in aanmerking voor een curatieve resectie.³

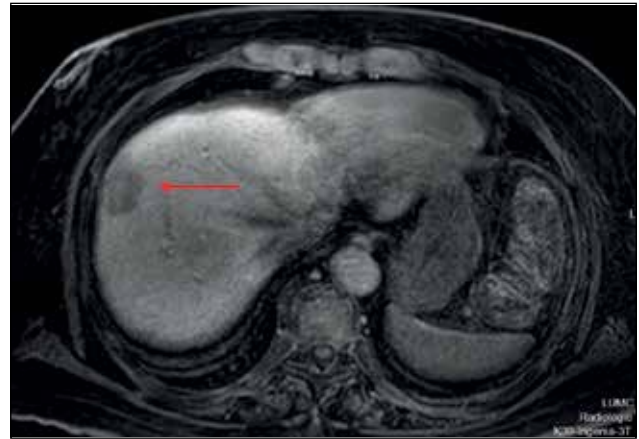
Naast chirurgische resectie zijn er tegenwoordig meerdere modaliteiten beschikbaar, zoals ablatie, stereotactische radiotherapie (SRT), chemo-embolisatie en selectieve intra-arteriële radiotherapie. Het behandelplan wordt multidisciplinair bepaald en is sterk afhankelijk van 1) oncologische factoren: tijdsinterval primaire tumor en metastasen, 2) anatomische factoren: locatie van de metastasen in de lever, het volume van de toekomstige restlever, en van 3) patiëntgebonden factoren: leeftijd en comorbiditeit.

KWALITEIT VAN ZORG RONDOM CRLM

Reeds in 2006 schreven Bipat en collega's over de behoefte aan uniforme, 'evidence-based' richtlijnen op het gebied CRLM.⁵ Destijds werd een vergelijking gemaakt van de gebruikte diagnostiek, het lokale protocol en de behandeling van CRLM in 68 Nederlandse ziekenhuizen. Geconcludeerd werd dat een grote variatie in behandeling bestond in de onderzochte centra. Dit resulteerde in 2010 in de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van colorectale levermetastasen', die in 2014 werd herzien en opgenomen als onderdeel van de richtlijn 'Colorectaal carcinoom'. Deze richtlijn geeft onder andere aanbevelingen omtrent de infrastructuur van de te leveren zorg rondom CRLM, zoals de basisvoorwaarden voor behandeling en diagnostiek. Vanaf 1 juli 2013 is een centrale registratie gestart onder de naam 'Dutch Hepato Biliary Audit' (DHBA) als onderdeel van de 'Dutch Institute for Clinical Auditing' (DICA). Deze registratie bevat alle patiënten met levertumoren, waarvan colorectale levermetastasen een belangrijk deel uitmaken. Komend jaar zal de DHBA worden uitgebreid met registraties van patiënten die een percutane ablatie hebben ondergaan van een levertumor, een belangrijke stap naar een multidisciplinaire audit.

STADIËRING VAN PATIËNTEN VOOR LOKALE THERAPIE

Bij patiënten met een colorectaal carcinoom (CRC) is er naast het afnemen van een volledige anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek een rol weggelegd voor aanvullende beeldvorming. Tijdens de primaire 'work-up' wordt een CT-abdomen en een thoraxfoto vervaardigd. Gedurende de follow-up na behandeling van het primaire CRC wordt de thoraxfoto herhaald en wordt een echo van de lever gemaakt. Het nadeel van echografie is de lage sensitiviteit bij laesies kleiner dan 10 mm (+/-20%).⁶ Daarbij is de sensitiviteit erg afhankelijk van de ervaring van de echografist. Als echografisch de verdenking bestaat op de aanwezigheid van levermetastasen en de behandelmogelijkheden dienen te worden afgewogen, wordt geadviseerd verder aanvullend on-



AFBEELDING 1. MRI-lever met een metastase in segment 8 zonder aankleuring na Primovist™.

derzoek te verrichten. Initieel wordt een CT-thorax-abdomen geadviseerd met toediening van intraveneus contrast in de portaal-veneuze fase. Er is geen duidelijke toegevoegde waarde aangetoond voor het toedienen van contrast in arteriële én portaal-veneuze fase.

Behoudens patiëntspecifieke eigenschappen als conditie en comorbiditeit wordt de keuze voor een passende behandeling voornamelijk bepaald door de grootte, het aantal en de locatie van de levermetastase(n). Metastasen kunnen worden geclassificeerd als primair resectabel, primair irresectabel maar potentieel resectabel en permanent irresectabel.

AANVULLEND BEELDVORMEND ONDERZOEK VAN DE LEVER BIJ VERDENKING OP METASTASEN

Wanneer er naar aanleiding van de CT-scan een mogelijkheid is tot lokale behandeling kan een aanvullende FDG-PET worden overwogen ter uitsluiting van extrahepatische ziekte die tot verandering van het beleid kan leiden. De richtlijn vermeldt daarnaast de hogere sensitiviteit van een MRI van de lever boven CT bij laesies <10 mm.⁷ In het LUMC wordt ook standaard een MRI van de lever gemaakt. Contrastgemedieerde MRI met gadolinium of superparamagnetisch ijzeroxide (SPIO) bleek significant beter dan CT met jodiumcontrast.^{8,9} Momenteel wordt onderzoek gedaan naar het gebruik van dinatrium gadoxetaat (Primovist™) als contrastmiddel. Primovist diffundeert uit de vasculaire ruimte in de hepatocyten en galwegen en wordt niet opgenomen door de metastasen (zie *Afbeelding 1*). In een meta-analyse van Vreugdenburg en collega's uit 2016 is de MRI/Primovist per laesie significant sensitiever dan een CT-scan (86,9-100,0% versus 51,8-84,6%; $p < 0,001$) met een vergelijkbare specificiteit (80,2-98,0% versus 77,2-98,0%; $p = 0,44$). Dit verschil werd met name veroorzaakt door een



AFBEELDING 2. CT-volumetrie twee maanden na selectieve porta-embolisatie rechts in verband met een geplande hemihepatectomie rechts. CT-volumetrie werd herhaald om het toegenomen levervolume te berekenen en eventuele progressie van ziekte uit te sluiten. **A.** CT in portaal-veneuze fase met zichtbaar diffusieverschil tussen de rechter- en linkerleverhelft. Multipiele lijmartefacten zichtbaar in de rechterleverhelft na embolisatie. **B.** Het intekenen van beide leverhelften ter inschatting van het levervolume na resectie. **C.** 3D-reconstructie van alle ingetekende 2D-beelden en de bijbehorende volumemeting.

betere sensitiviteit bij laesies <10 mm (RR 2,21; $p < 0,001$). MRI-Primovist was echter wel minder specifiek bij laesies <10 mm (RR 0,92; $p = 0,008$).⁹

BEELDVORMING NA NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

Indien wordt gekozen voor inductiechemotherapie (zie verderop) brengt dit enkele unieke uitdagingen met zich mee door het effect van de behandeling op het leverparenchym. Bekend is dat behandeling met irinotecan, fluorouracil en oxaliplatine kan resulteren in onder andere steatose van de lever. Dit kan de echografische beoordeling van de lever bemoeilijken. Tevens bestaat de mogelijkheid dat metastasen na systemische behandeling niet meer zichtbaar zijn bij controlebeeldvorming. Ondanks dat een complete klinische respons een gunstige prognostische factor is, duidt dit niet per definitie op een complete pathologische respons.¹⁰ Na chirurgische resectie van verdwenen metastasen wordt na histologische beoordeling in 80% van de gevallen resterende ziekte gevonden.¹¹ Deze 'verdwenen levermetastasen' komen voor bij ongeveer 25% van de patiënten.¹² Om het 'verdwijnen' van metastasen te voorkomen, kan ervoor worden gekozen om laesies te markeren, van te voren te ableren of een 'watch-and-wait'-strategie te volgen.^{13,14} Een meta-analyse van Van Kessel en collega's uit 2012 onderzocht de rol van beeldvorming na inductiechemotherapie. Er werd gekeken naar patiënten met initieel irresectabele levermetastasen die primair systemisch werden behandeld. De initiële beeldvorming werd vergeleken met de postchemotherapie of preoperatieve scan. Histologie van het resectiepreparaat werd als referentie gebruikt. Een totaal van 11 artikelen werden geïn-

cludeerd waarin FDG-PET, PET-CT, CT en MRI met elkaar werden vergeleken. Geconcludeerd werd dat MRI (sensitiviteit 85,7%) de meest geschikte vorm van beeldvorming is voor patiënten die preoperatieve chemotherapie hebben ondergaan, gevolgd door CT (sensitiviteit 69,9%).¹⁵ Deze studie betrof echter slechts drie artikelen waarin MRI werd vergeleken met een andere modaliteit.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Complete chirurgische resectie van CRLM is nog altijd de 'gouden standaard' met de grootste kans op genezing. De vijfjaarsoverleving ligt rond 35-60% bij patiënten die geschikt worden bevonden voor resectie.^{16,17} Bij de indicatiestelling is het van belang dat er een inschatting wordt gemaakt van het resterende levervolume na de lokale behandeling. Er wordt een functioneel resterend levervolume van ten minste 20% nagestreefd. Bij patiënten met pre-morbide leveraandoeningen of chemotherapie-geïnduceerde steatose is dit bij voorkeur meer dan 30%. Een selectieve vena-porta-embolisatie kan worden verricht om het volume van de toekomstige restlever te vergroten door compensatoire hypertrofie van het niet-geëmboliseerde deel. Het meten van het volume van de toekomstige lever na resectie gebeurt door middel van volumetrie van de lever op basis van de diagnostische CT- of MRI-scan (zie Afbeelding 2). Een hepatobiliaire scintigrafie, waarbij technetium-99m-mebrofenine als tracer wordt gebruikt, kan worden toegevoegd om het risico op postoperatief leverfalen verder in te schatten.¹⁸ Gedurende de ingreep heeft het behalen van een radicale resectie een positief voorspellende waarde voor overleving. Het nastreven van een ruimere resectiemarge resulteert niet

in overlevingswinst.¹⁸ Derhalve behoort een krappe te verwachten resectiemarge niet tot de contra-indicaties voor een operatie. De richtlijn adviseert een marge van 10 mm na te streven, echter wordt een marge tot 1 mm gezien als een radicale resectie. Behoudens patiënten met behandelbare oligometastasen van de long wordt de aanwezigheid van extrahepatische ziekte gezien als contra-indicatie voor resectie van levermetastasen. Lokale behandeling van meer dan beperkte extrahepatische ziekte dient dan ook bij voorkeur in studieverband te gebeuren (zoals de ORCHESTRA-studie).^{19,20} Bij de behandeling van synchrone levermetastasen kan ervoor worden gekozen om deze simultaan of separaat met de behandeling van de primaire tumor te laten plaatsvinden. De primaire tumor kan eerst worden geresecteerd indien deze symptomatisch is (bijvoorbeeld obstructie of bloedverlies). Bij een asymptomatische primaire tumor heeft primaire behandeling van de levermetastasen de voorkeur ('liver-first approach'). In Nederland is tussen 2014-2016 34% van de patiënten volgens de 'liver-first approach' behandeld, bij 24% vond simultaan resectie plaats en bij 42% van de patiënten werd gestart met resectie van de primaire tumor.²⁰ Tevens wordt vermeld dat bij een synchrone resectie significant vaker sprake was van een gecompliceerd beloop (21%) in vergelijking met separate procedures (+/- 13%).²¹ Een rectumcarcinoom met lokaal te behandelen synchrone levermetastasen wordt in de regel behandeld volgens het 'M1' neoadjuvante protocol. Dit bestaat uit locoregionale bestraling van het rectumproces met 5x5 Gy gevolgd door zes cycli CAPOX (capecitabine + oxaliplatine) en bevacizumab. Zes weken na de laatste systeemtherapie kan worden overgegaan tot resectie (in principe 'liver first'), mits er geen sprake is van progressie.

MINIMAAL-INVASIEVE LEVERCHIRURGIE

Minimaal-invasieve leverchirurgie is sterk in opkomst. Recentelijk publiceerden Fretland en collega's de eerste gerandomiseerde studie die laparoscopische leverresectie (zogenoemde 'minor' resecties in de goed benaderbare leversegmenten) vergelijkt met open resectie binnen één centrum in Noorwegen. Er werden tussen 2012 en 2016 in totaal 280 patiënten geïnccludeerd, van wie 133 patiënten een laparoscopische ingreep ondergingen. Na laparoscopische leverresectie (LLR) deden zich significant minder postoperatieve complicaties voor (19% vs. 31%; $p=0,021$) en was het aantal opnamedagen significant lager (5,2 vs. 9,3 dagen; $p=0,021$). Het aantal (ir)radicale resecties was vergelijkbaar in beide groepen.²² In Nederland is er een duidelijke toename van 'intention-to-treat' laparoscopische leverresecties, van 12% in 2014 naar 31% in 2016.²¹ De nog lopende Nederlandse ORANGE 2-studie vergelijkt laparoscopische

met open-segment 2-3-resecties. Er zal worden gekeken naar functioneel herstel, ligduur, kosten en kwaliteit van leven. Sinds enkele jaren is ook de robotgeassisteerde leverresectie in ontwikkeling, hoewel dat in Nederland nog maar op kleine schaal wordt toegepast (meeste ervaring momenteel in het UMC Utrecht). Waar de chirurg bij laparoscopische resectie beperkt is tot vier dimensies van bewegen en 2D-beeld, worden bij robotgeassisteerde chirurgie alle zeven bewegingsdimensies van de pols nagebootst in 3D. Het 3D-beeld lijkt het tekort aan haptische terugkoppeling aan de operateur te compenseren door toegenomen visuele feedback met betrekking tot spanning en kracht die op het weefsel wordt uitgeoefend.²³ Een review uit 2015 laat zien dat robotgeassisteerde leverresecties haalbaar en veilig zijn met vergelijkbare kortetermijnresultaten als LLR. In enkele van de retrospectieve studies die werden geïnccludeerd, werden een significant langere operatieduur, hogere kosten en meer bloedverlies gemeld. De langere operatieduur nam af bij toegenomen ervaring met de techniek.²⁴ Prospectieve studies zullen moeten aantonen wat de langeretermijnuitkomsten van robotgeassisteerde leverresecties zijn in vergelijking met LLR bij patiënten met CRLM.

Om een radicale resectie te bereiken, is het van groot belang dat peroperatief een juiste inschatting kan worden gemaakt van het beoogde resectievlak. Dit gebeurt veelal door echografisch onderzoek van de lever, zowel in open als in laparoscopische procedures. Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar technieken die tijdens de operatie bijdragen aan visualisatie van de tumor in relatie tot de omliggende weefsels. Deze technieken stellen de chirurg in staat om tijdens de operatie met behulp van speciale camerasystemen de tumor op een andere manier in beeld te krijgen en uiteindelijk een radicale resectie te verrichten. Beeldgestuurde chirurgie ('image guided surgery'; IGS) is een techniek waarbij gebruik kan worden gemaakt van nabij infrarode (NIR) fluorescente stoffen die stapelen rondom of hechten aan een tumor en de metastase, of de directe omgeving daarvan, laten 'oplichten' waardoor een visueel contrast wordt gegenereerd tussen het maligne en gezond weefsel. Na excitatie met een laser/LED-bron laat de fluorescente stof fotonen los in NIR-spectrum die kunnen worden gedetecteerd door een fluorescentiecamera. Deze techniek wordt momenteel standaard gebruikt tijdens operaties van patiënten met CRLM in het LUMC.

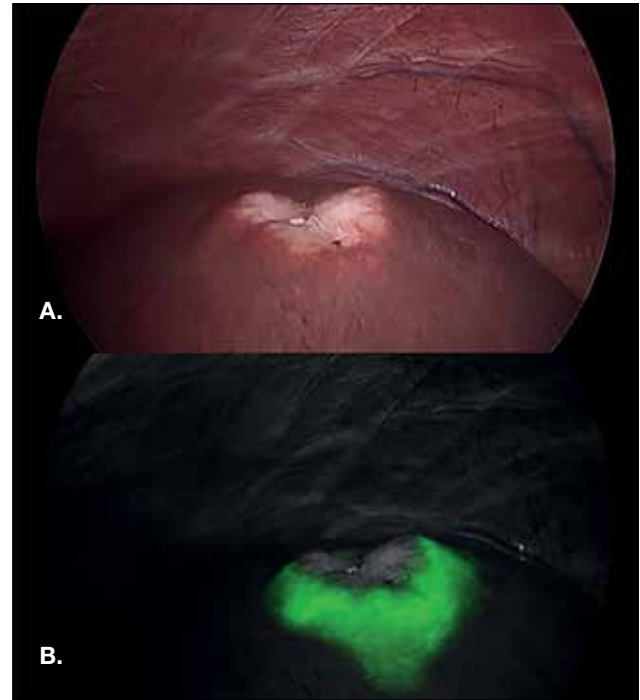
Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen tumorspecifieke en niet-tumorspecifieke tracers. Waar tumorspecifieke tracers gebruikmaken van een directe binding met tumorcellen om deze zichtbaar te maken, gebeurt dit bij niet-tumorspecifieke stoffen op een andere manier. In een recente retrospectieve studie waarin de niet-weefselspecifieke

fluorescente contraststof indocyanine groen (ICG) werd gebruikt, werden bij 25% van de patiënten additionele laesies gevonden bij het gebruik van fluorescente beeldvorming, versus 13% in de controlegroep ($p=0,04$).²⁵ ICG accumuleert in immature hepatocyten rond de metastasen. Deze cellen zijn niet in staat ICG te klaren en zorgen voor een karakteristieke fluorescente ring (ook wel 'rim') rondom de metastasen (zie *Afbeelding 3*).

Deze laesies waren significant kleiner dan metastasen die door middel van inspectie, palpatie of intra-operatieve echo werden gevonden. Huidig onderzoek in het LUMC richt zich op het ontwikkelen van tumorspecifieke tracers en technieken die dieper gelegen laesies in beeld kunnen brengen. Visualisatie hiervan kan van meerwaarde zijn tijdens resectie, tijdens follow-up en wellicht ook voor het aantonen van 'verdwenen metastasen' na neoadjuvante behandeling.

LOKALE ABLATIE

Radiofrequentie ablatie (RFA) en microgolf-ablatie (MWA) zijn technieken die door middel van hoogfrequente radiogolven of elektromagnetische energie lokaal hitte induceren tot boven 50°C met denaturatie van eiwitten tot gevolg. De laesie in de lever wordt echo- of CT-geleid aangeprikt met een naald, waarna de RFA- of MWA-golven worden uitgezonden door het uiteinde van de naald. Het gebruik van ablatie is geïndiceerd bij afwijkingen kleiner dan 3 cm. Momenteel zijn er geen gerandomiseerde studies die RFA en MWA met elkaar vergelijken. Metastasen kunnen percutaan worden aangeprikt tijdens een gesloten procedure of tijdens een open procedure direct via het leverparenchym, waarbij ook hier vooraf echografisch de locatie van de metastase wordt bepaald. In vergelijking met chirurgische resectie ontstaan na RFA of MWA significant minder postoperatieve complicaties en is sprake van een kortere opnameduur, ook als bij een open procedure alleen ablatie wordt toegepast.²⁶ Teneinde leverparenchym te sparen kan ablatie een uitkomst bieden voor laesies die meer centraal in de lever liggen. Indien de laesies in de nabijheid van grote vaten gelegen zijn, kan echter het zogenoemde 'heat sink'-effect optreden.²⁷ De naastgelegen bloedstroom kan de toegevoegde hitte makkelijker afvoeren, waardoor de denaturatie van eiwitten uitblijft, met het achterblijven van tumorcellen tot gevolg. Dit effect is minder van toepassing tijdens MWA dan na RFA. De mediane overleving na RFA ligt rond 24-45,3 maanden met een vijfjaarsoverleving van 18-33%, terwijl na een chirurgische resectie een mediane overleving van 41-80 maanden en een vijfjaarsoverleving van 48-71% wordt beschreven.²⁷ Dit verschil is echter mogelijk te verklaren door selectiebias. Desondanks wordt RFA niet beschouwd als vervanging voor chirurgische resectie. Vooralsnog worden



AFBEELDING 3. Gebruik van fluorescentiebeeldvorming met ICG tijdens laparoscopische leverresectie. **A.** Tijdens reguliere laparoscopie met aan de bovenzijde van de afbeelding het diafragma, onderzijde de lever en centraal de metastase in leversegment 8. **B.** Hetzelfde camerapunt met fluorescentiebeeldvorming. Rondom de metastase de kenmerkende fluorescente 'rim' die 'real-time' kan worden gebruikt tijdens de resectie om een adequate marge te bereiken.

bij voorkeur patiënten wiens conditie resectie niet toelaat of bij wie de locatie van de metastasen resectie zeer risicovol maakt met (percutane) ablatietechnieken worden behandeld. Daarbij is de lokale recidiefkans groter bij percutane RFA in vergelijking met alleen resectie.²⁸ Resultaten van de EPOC-studie uit 2014 tonen een lagere recidiefkans bij laesies kleiner dan 30 mm.²⁹ De indicatie voor ablatie bij patiënten die met curatieve intentie worden behandeld, ligt veelal in combinatietherapie met chirurgische resectie. Hierbij wordt het gebruik van RFA/MWA beperkt tot laesies die zich in de buurt van vasculaire of biliare structuren bevinden of wanneer na resectie het resterende levervolume te klein dreigt te worden.³⁰ Dit resulteert in een vergelijkbare vijfjaarsoverleving van 57% (RFA + resectie) versus 61% bij alleen resectie ($p=0,647$) en een ziektevrije vijfjaarsoverleving van 19% versus 17%.³¹ In de recent gestarte COLLISION-studie wordt in een fase 3 gerandomiseerd onderzoek ablatie vergeleken met resectie voor laesies <3 cm bij 10 patiënten met een lage risicoscore. Hierbij wordt preoperatief aangewezen welke laesies in aanmerking komen voor ablatie en resectie. Nadat dit peroperatief wordt bevestigd

door de chirurg, wordt de patiënt gerandomiseerd voor een ablatieve of resectietherapie. De studiegroep verwacht in 2022 zijn eerste studieresultaten te presenteren.³²

RECIDIEF LEVERMETASTASEN

Wanneer een patiënt zich presenteert met recidief CRLM na eerdere lokale behandeling, bestaat er een mogelijkheid voor lokale behandeling met curatieve intentie. De richtlijn vermeldt dat bij een geselecteerde groep patiënten (voldoende rest-leverparenchym, voldoende tumorvrije marge, afwezigheid van extrahepatische ziekte en klinische toestand), een re-operatie een veilige procedure is met goede langetermijnresultaten, conform de uitkomst van de initiële resectie. In een recente retrospectieve cohortstudie waarin patiënten ablatie of chirurgische resectie ondergingen voor resectabele recidief CRLM werd een betere overleving gevonden dan patiënten die alleen systeemtherapie kregen. Patiënten die een ablatieve behandeling ondergingen, hadden een kortere ziektevrije overleving in vergelijking met chirurgische resectie, alhoewel de procedure-gerelateerde morbiditeit lager was bij ablatie.³³

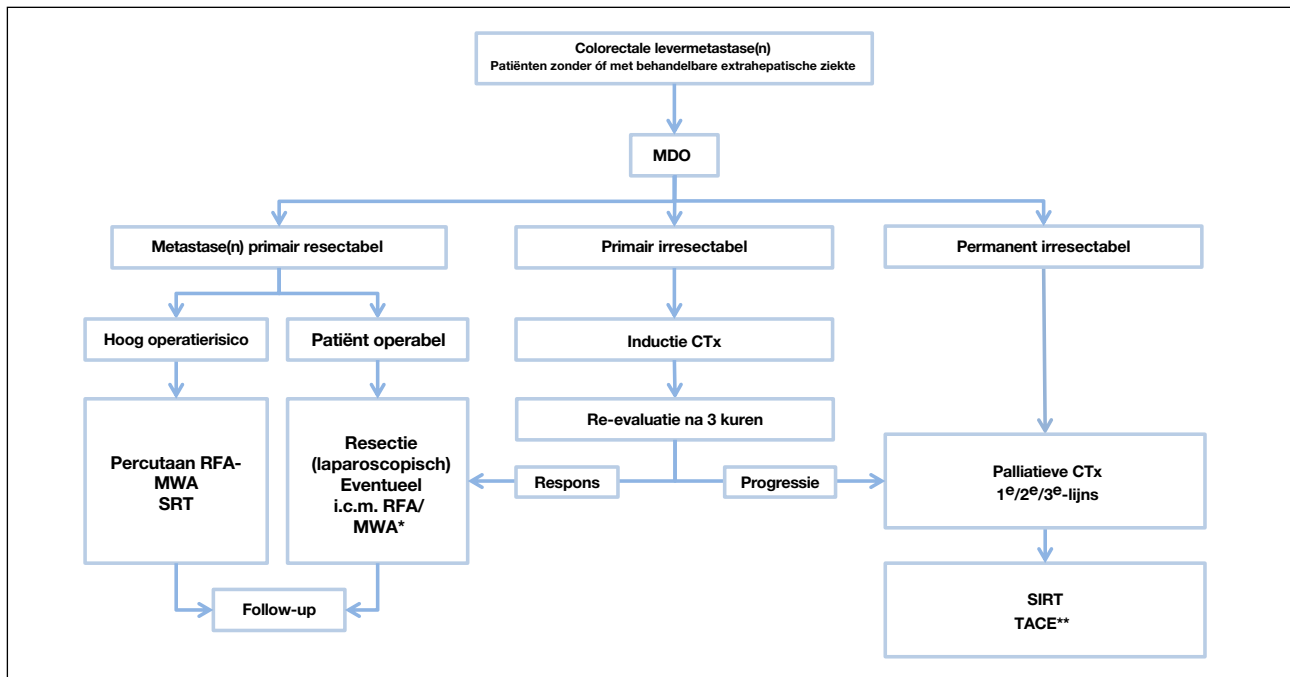
STEREOTACTISCHE RADIOTHERAPIE (SRT)

Sommige metastasen komen niet in aanmerking voor resectie of ablatie, vanwege hun grootte en/of ongunstige ligging of omdat de conditie van de patiënt dit niet toelaat. Dan is stereotactische radiotherapie met een hoge dosis en hoge precisie mogelijk een gelijkwaardig alternatief. De rol van stereotactische radiotherapie in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken als resectie of RFA is nooit onderzocht in gerandomiseerde studies. Kleinere studies laten zien dat SRT op zijn minst een gelijkwaardig alternatief is zonder de risico's en morbiditeit van de resectie of RFA.³⁴ Het toedienen van hoge ablatieve bestralingsdoses met een biologisch effectieve dosis van >100 Gy of meer is mogelijk gemaakt door het toepassen van vernieuwende bestralings-technieken, zoals stereotactische radiotherapie. Met SRT wordt een lokale tweejaarscontrole bereikt van ongeveer 70-90%.³⁵ De toxiciteit van stereotactische radiotherapie is laag, patiënten hebben tijdelijk mogelijk een verminderde eetlust en vermoeidheidsklachten, echter de algehele kwaliteit van leven neemt niet af.³⁶ SRT van levermetastasen is een weinig belastende techniek die geheel poliklinisch kan worden toegepast, waarbij een tot drie metastasen kunnen worden behandeld. Er is geen noodzaak om vooraf radio-paque markers in te brengen. Om lokaal een hoge bestralingsdosis te kunnen toedienen, kan gebruik worden gemaakt van een gecontroleerde ademhalingstechniek ('active breathing control'; ABC). Tijdens diepe inspiratie komt de lever stil te liggen op een tevoren bepaalde positie en kan op exact het juiste volume een hoge dosis worden gegeven met zo min

mogelijke belasting van het gezonde weefsel. Tijdens de bestraling kan daarmee per patiënt rekening worden gehouden met de variatie van de leverpositie tijdens het inhouden van de adem en dus een bestraling op maat worden toegediend. Afhankelijk van de ligging van de metastase(n) zijn er meestal drie tot vijf sessies nodig gedurende anderhalve week. Deze SRT-methode met ABC wordt succesvol toegepast in Toronto, Canada, sinds 1999 en in Mannheim, Duitsland, sinds 2005.^{37,38} In Nederland wordt samengewerkt tussen de radiotherapiecentra die leverstereotaxie aanbieden en de behandelresultaten worden binnen de beroepsgroep bijgehouden in een landelijke database.

ROL VAN CHEMOTHERAPIE

Perioperatieve chemotherapie bij primair resectabele metastasen wordt niet als standaardtherapie beschouwd. In eerdere gerandomiseerde studies werd geen overlevingswinst behaald bij primair resectabele metastasen waarbij perioperatieve chemotherapie werd toegediend.^{39,40} Wel werd een toename van progressievrije overleving gezien. Mogelijk is dit te verklaren door zeer strenge selectiecriteria. De CHARISMA-studie (DCCG) gaat onderzoeken of adjuvante chemotherapie na operatie versus alleen een operatie van meerwaarde is voor de (ziektevrije) overleving. Dit wordt onderzocht bij patiënten die in de hoogrisicogroep vallen (lymfeklier-positieve primaire tumor, ziektevrij interval <12 maanden na primaire resectie, meerdere metastasen, CEA >200 ng/ml, grootste metastase >5 cm), in afwezigheid van extrahepatische ziekte.⁴¹ In december 2017 is in het Erasmus MC gestart met de pilotstudie van de PUMP-studie. De studie onderzoekt de waarde van intra-operatieve chemotherapie door het implanteren van een 'hepatic arterial infusion pump' (HAIP) bij patiënten met resectabele levermetastasen. Ontwikkelingen op het vlak van systeemtherapie hebben geresulteerd in een toenemend aantal patiënten dat na voorbehandeling wel in aanmerking komt voor een in opzet curatieve resectie, zogenoemde conversiechemotherapie. Tien tot 30% van de patiënten met initieel irresectabele metastasen komt na inductiechemotherapie alsnog in aanmerking voor resectie.⁴² Desalniettemin is de overleving van patiënten bij wie resectie plaatsvindt na systemische behandeling korter dan bij primair resectabele metastasen, echter is de overleving wel beter dan na alleen systeemtherapie. Eerstelijnschemotherapie bestaat veelal uit een combinatie van fluoropyrimidines (fluorouracil/capecitabine) met irinotecan of oxaliplatine (CAPOX, FOLFOX, FOLFIRI) in combinatie met EGFR-remmers, zoals cetuximab of panitumumab, of de VEGF-remmer bevacizumab. Een intensiever schema met FOLFIRI (fluorouracil, leukovorine, oxaliplatine en irinotecan) lijkt een hogere kans op conversie te geven, met uit



FIGUUR 1. Stroomschema locoregionale behandeling colorectale levermetastasen Universitair Kanker Centrum Leiden - Den Haag (UKC-LD).

*Bij kleine (<3 cm) centraal gelegen solitaire metastasen bij operabele patiënten kan ook voor primair percutane ablatie worden gekozen in het kader van parenchym-sparende behandeling. **De richtlijn adviseert het gebruik van TACE alleen in studieverband.

eindelijk een R0-resectie tot gevolg. In de fase 2-studie OLIVIA werd FOLFOX met bevacizumab vergeleken met FOLFOXIRI in combinatie met bevacizumab. Het aantal R0-resecties was hoger in de FOLFOXIRI-groep (49% vs. 23%).⁴³ In de gerandomiseerde fase 3-studie TRIBE werd echter geen significant verschil aangetoond met betrekking tot het percentage R0-resecties, wel werd een significant langere ziekte-vrije overleving aangetoond.⁴⁴ De nog lopende gerandomiseerde CAIRO 5-studie onderzoekt verschillende schema's met inductietherapie bij patiënten met tot de lever beperkte primair irresectabele CRLM. Er wordt onder andere gekeken naar de progressievrije overleving, mediane overleving, tumorrespons en het aantal R0/R1-resecties.⁴⁵ Na twee en vier maanden wordt het effect van de behandeling beoordeeld en wordt eventueel overgegaan tot resectie van de metastase(n).

SIRT/CHEMO-EMBOLISATIE

Selectieve intra-arteriële radiotherapie (intra-arteriële yttrium-90-radio-embolisatie (90Y-RE)) wordt toegepast bij patiënten met CRLM bij wie de primaire tumor reeds is verwijderd en er sprake is van progressie tijdens eerdere lijnen systemische therapie.⁷ Levermetastasen worden voornamelijk van bloed voorzien door de a. hepatica, dit in tegenstelling tot het normale leverparenchym, dat voor zijn bloedvoorziening voornamelijk afhankelijk is van de v. portae.⁴⁶ De werking berust op de combinatie van embolisatie van de

arteriële toevoer van de metastase(n) en het lokale effect van het radioactieve isotoop ⁹⁰Y. Voorafgaand aan de ingreep wordt een plannings-angiogram met injectie van een testdosis van het niet-therapeutische radio-isotoop Tc99m-macroaggregaat-albumine. Daarmee wordt de arteriële bloedtoevoer van de tumor en eventuele hepatopulmonaire shunting in kaart gebracht. Bij aanwezigheid van aberrante arterioveneuze vaten in de metastase kan shunting van de a. hepatica naar vv. hepaticae ontstaan en dient de toegediende dosis te worden aangepast. Reflux van ⁹⁰Y in de gastroduodenale arteriën kan resulteren in niet-genezende ulcera in het gastroduodenaal stelsel en dient derhalve te allen tijde te worden voorkomen. Waar nodig kunnen deze takken preventief worden geëmboliseerd met microcoils.⁴⁷ Hendlisz en collega's publiceerden in 2010 een fase 3-studie waarin patiënten met geïsoleerde CRLM, niet-reagerend op eerdere behandeling, werden behandeld met intraveneus fluorouracil (FU) óf fluorouracil in combinatie met radio-embolisatie. Er werd gekeken naar de tijd-tot-lever-progressie (TTLP) en tijd-tot-tumor-progressie (TTP). Zij concludeerden dat er een significante verbetering was van de TTLP en de TTP ten opzichte van monotherapie met FU. Er werd een mediane overleving van 7,3 maanden (FU) en 10,0 maanden (FU + ⁹⁰Y-RE) behaald. Graad 3- en -4-toxiciteit werd gemeld bij een patiënt die embolisatie onderging en zes patiënten uit de monotherapiegroep (p=0,10).⁴⁸

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De lokale behandeling van colorectale levermetastasen vereist een multidisciplinaire aanpak.**
- 2 Door verschillende vormen van lokale therapie te combineren zijn de indicaties uitgebreid.**
- 3 Elke patiënt met colorectale levermetastasen dient in een expertisecentrum te worden besproken waarin alle modaliteiten beschikbaar zijn.**

Een andere vorm van transarteriële therapie is transarteriële chemo-embolisatie (TACE). Ook hier wordt de metastase endovasculair benaderd, waarna de bloedtoevoer van de tumor wordt afgesloten met embolisatiemateriaal en een hoge concentratie chemotherapeuticum in de arterie wordt achtergelaten. Behalve dat een verminderde aanvoer van zuurstof celschade induceert, zorgt een verminderde flow voor een betere opname van het chemotherapeuticum. De literatuur over TACE voor patiënten met CRLM is beperkt. In 2013 werden de resultaten van een fase 3-studie gepubliceerd die randomiseerde tussen TACE met 'drug eluting beads of irinotecan' (DEBIRI) of FOLFIRI. De mediane overleving was 22 maanden voor de patiënten behandeld met DEBIRI en 15 maanden voor de controlegroep. De overleving bij 50 maanden was 15% versus 0% voor de controlegroep ($p=0,031$).⁴⁹ De randomisatieprocedure werd echter niet duidelijk omschreven, wat de aanwezigheid van selectiebias niet uitsluit.

CONCLUSIE

Ruim 50% van de patiënten met colorectaal carcinoom komt op enig moment tijdens hun ziekte in aanraking met levermetastasen. In recente jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest met betrekking tot de lokale behandeling van CRLM. Ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek hebben geleid tot een nauwkeurigere stadiëring. Het combineren van lokale therapieën, zoals chirurgische resectie met ablatie, vergroot de indicaties voor parenchymsparende behandeling van levermetastasen. De vooruitgang in systemische therapie resulteert in een groter aantal patiënten dat in aanmerking komt voor curatieve behandeling na conversietherapie. Ook wanneer de metastasen niet curatief kunnen worden behandeld, kan de lokale tumorprogressie langer onder controle worden gehouden met verschillende behandelmodaliteiten of een combinatie hiervan. De vele behandelingsmogelijkheden kan het kiezen en/of combineren hiervan in de dagelijkse praktijk tot een uitdaging maken. Het bijgevoegde stroomschema kan hieraan richting geven (zie *Figuur 1*, op pagina 45). Dit artikel onderstreept het belang van een

multidisciplinaire aanpak van patiënten met CRLM in expertisecentra, waarbij de beschreven lokale behandelingsvormen voorhanden zijn.

UKC-LD LEVERPANEL

Dr. H.H. Hartgrink, dr. R.J. Swijnenburg, dr. J.S. Mieog, dr. A.L. Vahrmeijer, dr. G.J. Liefers, afdeling Oncologische Chirurgie, LUMC

Dr. G.J.D. van Acker, dr. J.R.M. van der Sijp, afdeling Chirurgie, Haaglanden Medisch Centrum

Dr. E. Kapiteijn, dr. F.M. Speetjens, afdeling Medische Oncologie, LUMC

Dr. F.J.F. Jeurissen, drs. H.H. Helgason, afdeling Medische Oncologie, Haaglanden Medisch Centrum

Dr. A.R. van Erkel, dr. M.C. Burgmans, dr. C.S.P. van Rijswijk, dr. R.W. van der Meer, afdeling Interventieradiologie, LUMC

Dr. E. van der Linden, drs. T. Urlings, afdeling Interventieradiologie, Haaglanden Medisch Centrum

Dr. H.M. Ceha, dr. N.C.M.G. van der Voort van Zyp, afdeling Radiotherapie, Haaglanden Medisch Centrum

Prof. dr. L.F. de Geus Oei, afdeling Nucleaire Geneeskunde, LUMC

Dr. E.F.I. Comans, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Haaglanden Medisch Centrum

REFERENTIES

1. Kankerregistratie Nederland. Voorlopige incidentiecijfers colorectaal carcinoom 2016. 2016.
2. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.
3. Bipat S, Van Leeuwen MS, IJzermans JN, et al. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. *Neth J Med* 2007;65(1):5-14.

4. Orde van Medische Specialisten en de landelijke werkgroep Gastro-intestinale tumoren van de Vereniging van Integrale Kanker Centra. Richtlijnen diagnose en behandeling van colorectale levermetastasen. 2010.
5. Bipat S, Van Leeuwen MS, IJzermans JN, et al. Imaging and treatment of patients with colorectal liver metastases in the Netherlands: a survey. *Neth J Med* 2006;64(5):147-51.
6. Mainenti PP, Romano F, Pizzuti L, et al. Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World J Radiol* 2015;7(7):157-69.
7. Integrale Kankerregistratie Nederland. Concept richtlijn colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen 2013. 2013.
8. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis - meta-analysis. *Radiology* 2005;237(1):123-31.
9. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, et al. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorect Dis* 2016;31(11):1739-49.
10. Ferrero A, Langella S, Russolillo N, et al. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. *J Gastrointest Surg* 2012;16(4):806-14.
11. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24(24):3939-45.
12. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, et al. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013;100(11):1414-20.
13. Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, et al. A marking technique for intraoperative localization of small liver metastases before systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1208-11.
14. Kuhlmann K, Van Hilst J, Fisher S, et al. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(12):1798-805.
15. Van Kessel CS, Buckens CF, Van den Bosch MA, et al. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2805-13.
16. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247(1):125-35.
17. Memeo R, De Blasi V, Adam R, et al. Margin status is still an important prognostic factor in hepatectomies for colorectal liver metastases: a propensity score matching analysis. *World J Surg* 2018;42(3):892-901.
18. Olthof PB, Coelen RJ, Bennink RJ, et al. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* 2017;19(10):850-8.
19. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.
20. ORCHESTRA trail. <http://dcccgnl/trial/orchestra>, geraadpleegd december 2017.
21. Dutch Institute for Clinical Auditing. DICA Jaarrapportage 2016. 2016.
22. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GM, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: the OSLO-COMET randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;267(2):199-207.
23. Amodeo A, Linares Quevedo A, Joseph JV, et al. Robotic laparoscopic surgery: cost and training. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(2):121-8.
24. Ocuin LM, Tsung A. Robotic liver resection for malignancy: current status, oncologic outcomes, comparison to laparoscopy, and future applications. *J Surg Oncol* 2015;112(3):295-301.
25. Handgraaf HJ, Boogerd LS, Hoppener DJ, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(8):1463-71.
26. Van Amerongen MJ, Jenniskens SF, Van den Boezem PB, et al. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB* 2017;19(9):749-56.
27. Maher B, Ryan E, Little M, et al. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* 2017;72(8):617-25.
28. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(5):374-87.
29. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014;50(5):912-9.
30. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
31. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017;104(5):570-9.
32. Database Ct. Protocol Collision Trail. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088150>, geraadpleegd december 2017.
33. Dupre A, Jones RP, Diaz-Nieto R, et al. Curative-intent treatment of recurrent colorectal liver metastases: a comparison between ablation and resection. *Eur J Surg* 2017;43(10):1901-7.
34. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1047-57.
35. Goodman BD, Mannina EM, Althouse SK, et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(2):86-95.
36. Klein J, Dawson LA, Jiang H, et al. Prospective longitudinal assessment of quality of life for liver cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):16-25.
37. Boda-Heggemann J, Dinter D, Weiss C, et al. Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases - clinical results. *Radiat Oncol* 2012;7:92.
38. Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, et al. The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1410-21.
39. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15.
40. Khoo E, O'Neill S, Brown E, et al. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB* 2016;18(6):485-93.

41. Ayez N, Van der Stok EP, De Wilt H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. *BMC Cancer* 2015;15:180.
42. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2037-45.
43. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):702-8.
44. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371(17):1609-18.
45. Huisken J, Van Gulik TM, Van Lienden KP, et al. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases, a study protocol of the randomised phase 3 CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2015;15:365.
46. Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, et al. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to 'small' and 'large' tumors. *Surgery* 1969;66(6):1067-72.
47. De Caluwe A, Junius S, Malleux G, et al. Selective internal radiotherapy with yttrium-90 microspheres for primary and metastatic liver cancer. 2011:115.
48. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3687-94.
49. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32(4):1387-95.
- ONTVANGEN 7 DECEMBER 2017, GEACCEPTTEERD 22 JANUARI 2018.