

Variatie in chemotherapiebeleid bij colorectale levermetastasen in Nederland

Variation in chemotherapy policy for colorectal liver metastases in the Netherlands

J.H. Volders, C. Sietses, C. Verhoef en J.H.W. de Wilt

Samenvatting

Doel: Inventarisatie van het perioperatieve chemotherapiebeleid bij patiënten met colorectale levermetastasen in Nederlandse ziekenhuizen en vergelijking met aanbevelingen uit de huidige literatuur.

Opzet: Enquête-onderzoek.

Methode: Aan alle 49 leden van de Werkgroep Leverchirurgie en naar de 27 leverchirurgische centra die voldoen aan de minimum kwaliteitsnormen ziekenhuizen (Zorgverzekeraars Nederland) werd een enquête gestuurd. De enquête bevatte 23 vragen over het type behandeling, indicaties en de daarbij behorende diagnostische strategieën.

Resultaten: Vanuit 23 centra voor leverchirurgie (85% van het landelijk totaal) werd de enquête ingevuld (7 academische en 16 perifere ziekenhuizen). Neoadjuvante chemotherapie werd in 1 ziekenhuis standaard (4,3%), in 1 ziekenhuis nooit (4,3%) en in 21 ziekenhuizen op indicatie (91,3%) toegepast bij resectabele metastasen. Indicaties voor neoadjuvante chemotherapie zijn synchrone metastasen (70%), multipele metastasen (>4 metastasen) (60%), extra-hepatische metastasen (50%), jonge patiënten (25%) en metachrone metastasen (25%). In 11 van de 18 ziekenhuizen (61,1%) werd neoadjuvante chemotherapie gegeven bij patiënten waarbij een in opzet curatieve radiofrequente ablatie (RFA) werd verricht. CT-abdomen werd het meest toegepast voor de

follow-up van metastasen na neoadjuvante chemotherapie (61,9%). In 14 ziekenhuizen (66,7%) werd bij niet meer zichtbare metastasen op beeldvorming na neoadjuvante chemotherapie peroperatief besloten welke behandeling werd uitgevoerd. In 13 ziekenhuizen (61,9%) werd een resectie uitgevoerd en in 3 ziekenhuizen (13,6%) naast resectie ook RFA van het oorspronkelijke tumorgebied. In de overige 3 ziekenhuizen (13,6%) werd nooit blinde extra-anatomische resectie uitgevoerd.

Adjuvante chemotherapie werd in 11 ziekenhuizen (52,4%) standaard en in 8 (38,1%) op indicatie gegeven na resectie. In 6 ziekenhuizen (28,6%) werd adjuvante chemotherapie gegeven na een in opzet curatieve RFA, 9 (42,6%) gaven adjuvante therapie indien combinatie met resectie plaatsvond.

Conclusie: Er is een grote variatie tussen de Nederlandse ziekenhuizen in de chemotherapeutische behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen. De afgelopen jaren lijkt sprake te zijn van een toename in het gebruik van perioperatieve chemotherapie, echter controversie ten aanzien van de overlevingswinst blijft bestaan. Er is behoefte aan prospectief gerandomiseerde onderzoek en een hernieuwde evidence-based richtlijn, zodat optimale multidisciplinaire behandeling aan de individuele patiënt kan worden gegeven.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:194-203)

Auteurs: mw. drs. J.H. Volders, anios heekunde, afdeling Heekunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, dhr. dr. C. Sietses, chirurg, afdeling Heekunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, dhr. dr. C. Verhoef, chirurg, afdeling Heekunde, Erasmus MC, dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, oncologisch chirurg, afdeling Heekunde, UMC St Radboud. Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.H. Volders, anios heekunde, afdeling Heekunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Postbus 9025, 6716 RP Ede, tel.: 06 30 35 41 63, e-mailadres: voldersjh@gmail.com
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adjuvante chemotherapie, colorectale levermetastasen, neoadjuvante chemotherapie, resectie, RFA

Key words: adjuvant chemotherapy, colorectal liver metastases, neoadjuvant chemotherapy, resection, RFA

Summary

Goal: Inventory of the management of patients with colorectal liver metastases in Dutch hospitals and comparison with recommendations from literature.

Design: Survey.

Method: To all 49 members of the Netherlands Working Group for Liver Surgery and the 27 hospitals performing liver surgery, a survey was sent. The survey contained 23 questions about the type of treatment, indications and the associated diagnostic strategies.

Results: 23 centers (85% of national total) completed the survey (7 academic and 16 general hospitals). Neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable metastases was standard procedure in 1 hospital (4.3%), in 1 hospital (4.3%) neoadjuvant therapy was never given and in 21 hospitals (91.3%) depending on patient and tumor characteristics. Indications for neoadjuvant chemotherapy were synchronous metastases (70%), multiple metastases (>4 metastases) (60%), extra-hepatic metastases (50%), young patients (25%) and metachronous metastases (25%). In 11 of 18 hospitals (61.1%) neoadjuvant chemotherapy was given to patients when curative radiofrequency ablation (RFA) was performed. Ab-

dominal CT-scan was the most used modality during follow-up after neoadjuvant chemotherapy (61.9%). In non-detectable metastases on radiologic evaluation after neoadjuvant chemotherapy 14 hospitals (66.7%) preoperatively decided what treatment was performed. In essence, in 13 hospitals (61.9%) resection of the associated area was performed and in 3 hospitals (13.6%) RFA in addition to resection was performed. In 3 hospitals (13.6%) blind extra anatomic resection was never performed. Adjuvant chemotherapy was given as a standard procedure in 11 hospitals (52.4%) and in 8 (38.1%) depending on patient and tumor characteristics. In 6 hospitals (28.6%) adjuvant chemotherapy after curative RFA was given, and in 9 (42.6%) adjuvant therapy when combined with resection.

Conclusion: There is a major variation between the Dutch hospitals in the chemotherapy treatment of patients with colorectal liver metastases. Controversy remains regarding the surgery and chemotherapy sequence and if all patients benefit from perioperative chemotherapy in terms of survival. There is a need for prospective randomized studies and a renewed evidence-based guideline to give optimal multidisciplinary treatment to the individual patient.

Inleiding

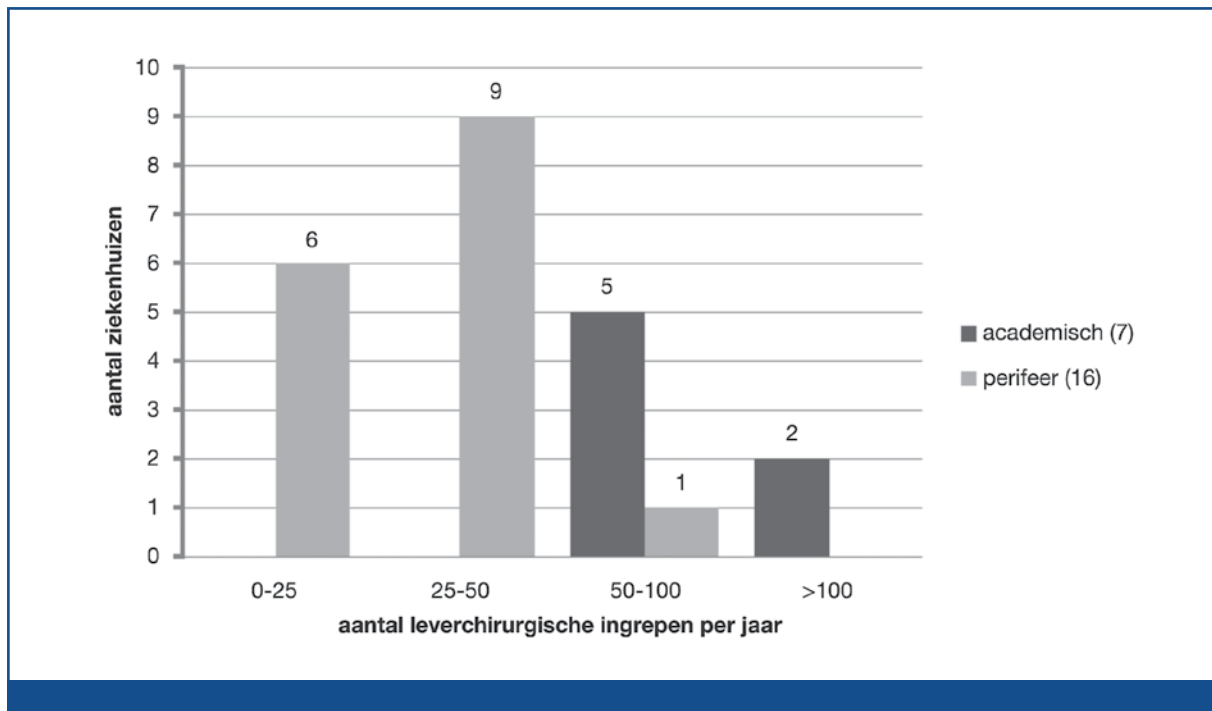
De incidentie van het colorectaal carcinoom zal in 2015 zijn gestegen tot ongeveer 14.000 als gevolg van een licht stijgende incidentie (door onder andere de screening op colorectaal carcinoom), de bevolkingsgroei en de vergrijzing.¹ Ongeveer 50% van de patiënten met colorectale tumoren presenteert zich met of ontwikkelt uiteindelijk levermetastasen.² Radicale resectie van de metastasen biedt de beste kans op curatie, met een vijfjaarsoverleving van 40-60%.³⁻⁵ Wanneer patiënten niet worden geopereerd aan de levermetastasen, is de mediane overleving gemiddeld ongeveer 9 maanden als er geen behandeling meer kan plaatsvinden, en tegenwoordig meer dan 20 maanden na behandeling met palliatieve chemotherapie.⁶ Na een in opzet curatieve leverresectie is dit gemiddeld meer dan 40 maanden.⁷

Als gevolg van lokale irresectabiliteit (omvang, lokalisatie of aantal metastasen, ingroei in grote vaten), extrahepatische uitbreiding of door aanwezige comorbiditeit komt echter slechts 20% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.^{3,4,7,8} In het verleden kwamen patiënten slechts in aan-

merking voor resectie wanneer sprake was van maximaal 3 metastasen, een marge van minimaal 10 mm en afwezigheid van extrahepatische ziekte. Door de komst van nieuwe strategieën, zoals lokale ablatie, selectieve porta-embolisatie en (neo)adjuvante chemotherapie, is sprake van een indicatieverschuiving betreffende de resectabiliteit en komen steeds meer patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.^{9,10}

De introductie van deze nieuwe behandelingstechnieken brengt ook veel onduidelijkheid met zich mee over de indicaties en uitvoering ervan. Behandeling van colorectale levermetastasen is complex als bovenstaande technieken worden toegepast. In het geval van synchrone metastasen is de behandeling nog complexer als de colorectale resectie en soms ook (chemo)radiotherapie in het behandelplan moeten worden geïntegreerd.¹¹

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar het effect van de behandeling met neoadjuvante en adjuvante chemotherapie op (ziektevrije) overleving. De Nederlandse richtlijn 'Colorectale levermetastasen' uit 2006 adviseert combinatiebehandelingen met



Figuur 1. Aantal leverchirurgische ingrepen per jaar, ingedeeld in academische en perifere ziekenhuizen (n=23).

chemotherapie (voor inductie dan wel aanvullend) alleen in onderzoeksverband uit te voeren, aangezien hierover geen duidelijke resultaten zijn. Ook omtrent radiofrequente ablatie (RFA) en venaporta-embolisatie (VPE) wordt geadviseerd dit in onderzoeksverband uit te voeren door centra met veel ervaring op dit gebied. Door de ontwikkeling van nieuwe technieken in de afgelopen jaren en het ontbreken van een landelijk protocol omtrent perioperatieve chemotherapie is weinig inzicht in de behandeling (type, indicaties, tijdstip, duur) van patiënten met colorectale levermetastasen in de Nederlandse ziekenhuizen. Om meer inzicht te krijgen in het huidige beleid bij patiënten met colorectale levermetastasen in Nederlandse centra werd een enquête uitgevoerd onder de leden van de Werkgroep Leverchirurgie.

Materialen en methoden

Via de Werkgroep Leverchirurgie werd naar alle 49 leden een e-mail gestuurd met een uitnodiging voor het invullen van de enquête. Hierop werden 13 enquêtes ingevuld. Vervolgens werd nogmaals een uitnodiging gestuurd naar de 27 leverchirurgische centra die voldoen aan de minimum kwaliteitsnormen ziekenhuizen (Zorgverzekeraars Nederland). Het totaal aantal ingevulde enquêtes kwam hiermee uiteindelijk op 28. In 5 gevallen betrof dit 2 reacties uit 1 cen-

trum, dubbele reacties werden verwijderd.

De enquête bestond uit 23 meerkeuzevragen waarbij ruimte was voor het invullen van commentaar. De eerste vragen hadden betrekking op het soort ziekenhuis, het aantal uitgevoerde ingrepen en de beschikbaarheid van soorten behandeling. Vervolgens werd gevraagd naar (neo)adjuvante chemotherapie (bij resectie of RFA), indicaties voor type behandeling en follow-up. Ook werd gevraagd naar het uitvoeren van VPE, 'transarterial chemoembolization' (TACE) en 'drug-eluting bead transarterial chemoembolization' (DEB-TACE.) Antwoorden van de vragenlijsten werden geanonimiseerd verwerkt. Voor de data-analyse werd het programma van SurveyMonkey en SPSS voor Windows (versie 20.0) gebruikt.

Resultaten

Van de 27 Nederlandse leverchirurgische centra kwamen 23 ingevulde reacties, een landelijke dekking van 85%. Van de 23 ingevulde enquêtes waren er 7 uit een academisch ziekenhuis en 16 uit een perifeer ziekenhuis. Op jaarbasis werden in 6 ziekenhuizen (26,1%) 0-25 ingrepen uitgevoerd, in 9 ziekenhuizen (39,1%) 25-50 ingrepen, in 6 ziekenhuizen (26,1%) 50-100 ingrepen en in 2 ziekenhuizen (8,7%) >100 ingrepen (zie *Figuur 1*).

In 22 ziekenhuizen werd RFA toegepast, in 17 zieken-

Tabel 1. Indicaties voor (neo)adjuvante chemotherapie na resectie en RFA. Meerdere antwoorden mogelijk.

	Neoadjuvante chemotherapie bij resectabele metastasen	Adjuvante chemotherapie na resectie
Totaal aantal reacties	20	16
Synchrone metastasen	14 (70%)	9 (56,3%)
Multipele metastasen	12 (60%)	5 (31,3%)
Extrahepatische metastasen	10 (50%)	-
Jonge patiënt	5 (25%)	6 (36,5%)
Metachrone metastasen	5 (25%)	-
Positieve colorectale lymfeklieren	3 (15%)	6 (36,5%)
Patiënten die tevens een extra-hepatische resectie ondergaan	-	7 (43,8%)
Krappe marges	-	7 (43,8%)
Positieve klier in lig. hepatoduodenale	-	6 (36,5%)
Anders	3 (15%)*	3 (18,8%)**
RFA (totaal aantal reacties)	(18)	(19)
Ja	11 (61,6%)	14 (73,7%)
in opzet curatieve RFA		6 (31,6%)
in combinatie met resectie		8 (42,1%)

* snelle groei/indien er een metachrone metastase ontstaat minder dan 1 jaar na colorectale operatie (n=2); afhankelijk van eerdere chemotherapie (n=1). ** indien geen eerdere adjuvante chemotherapie of lang interval (n=2), indien geen neoadjuvante chemotherapie gegeven (n=1).

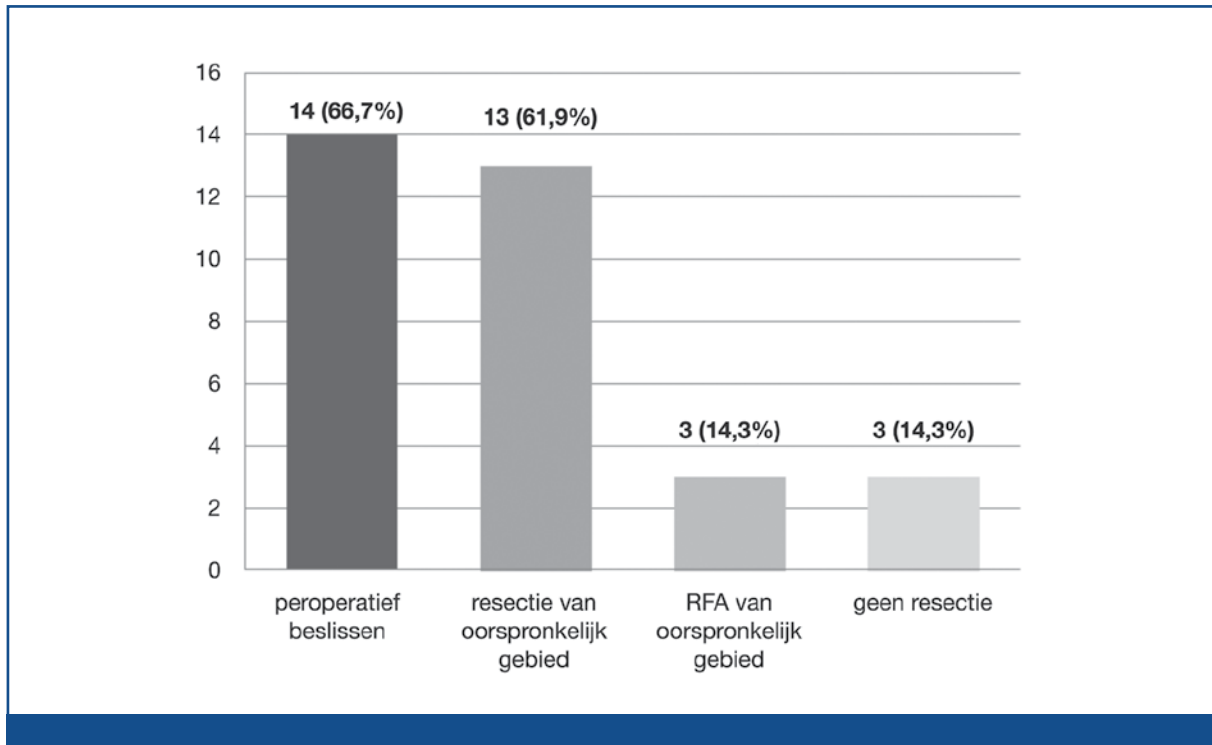
huizen (73,9%) werd dit ook via een percutane methode toegepast. In 9 ziekenhuizen (39,1%) werd stereotactische bestraling gegeven of zij verwezen hiervoor naar de centra waar dit mogelijk was. Bij 'overige methoden' werden CT-geleide 'microwave'-ablatie, elektrocoagulatie, nanoknife en arteriële toediening van radioactief Yttrium eenmaal genoemd als behandeling voor colorectale levermetastasen.

Neoadjuvante chemotherapie

Eenmaal werd aangegeven dat patiënten met resectabele metastasen nooit in aanmerking kwamen voor neoadjuvante chemotherapie (4,3%). In 1 ziekenhuis werd altijd neoadjuvante chemotherapie aan deze patiëntengroep gegeven (4,3%) en de overige 21 (91,3%) ziekenhuizen gaven neoadjuvante therapie op indicatie. De indicaties (20 ingevulde reacties) voor

neoadjuvante chemotherapie zijn te zien in *Tabel 1*. Neoadjuvante chemotherapie werd in 18 ziekenhuizen (90,0%) gegeven met CapOx of FOLFOX (5-FU en oxaliplatine) en in 2 ziekenhuizen werd zowel FOLFOX als FOLFIRI of CapTri gebruikt. In alle 7 ziekenhuizen werd bevacizumab gegeven en in 2 van de 7 ziekenhuizen ook cetuximab. Daarbij werd als reactie gegeven dat het geven van cetuximab afhankelijk is van KRAS-mutatie en toediening van bovenstaande middelen werd gegeven bij patiënten bij wie leverresectie niet direct haalbaar leek. Allen (100% van 15 reacties) gaven aan bevacuzimab te gebruiken bij niet-resectabele metastasen in neoadjuvante setting.

Achtien keer werd antwoord gegeven op de vraag of neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met in opzet curatieve RFA wordt toegepast. In 11 ziekenhuizen (61,1%) werd dit toegepast, in de andere 7



Figuur 2. Beleid bij niet meer zichtbare metastasen (n=21). Meerdere antwoorden mogelijk.

(38,9%) werd geen neoadjuvante therapie na curatieve RFA gegeven. In 14 van de 21 ziekenhuizen (66,7%) werd na 3 kuren neoadjuvante chemotherapie geopereerd, in de andere 7 ziekenhuizen was de keuze hiervoor afhankelijk van de respons, met een maximumaantal van 6 kuren.

Follow-up van levermetastasen na neoadjuvante chemotherapie werd door middel van CT bij 5 van de 21 ziekenhuizen (23,8%) uitgevoerd, MRI in 3 ziekenhuizen (14,3%) en PET-CT in 2 ziekenhuizen (9,5%). In 6 ziekenhuizen werd CT en/of MRI (28,6%) gebruikt, in 3 MRI en/of PET-CT (14,3%) en in 2 ziekenhuizen CT en/of PET-CT (9,5%). Tumormarkers CEA, CA 19-9 of beide worden respectievelijk in 18 ziekenhuizen (85,7%), 0 (0%) en 1 (4,8%) ziekenhuis gebruikt voor follow-up na neoadjuvante chemotherapie. In 2 ziekenhuizen werd geen tumormarker gebruikt voor follow-up.

Wanneer metastasen niet meer zichtbaar zijn op beeldvorming na neoadjuvante chemotherapie werd in 14 ziekenhuizen (66,7%) peroperatief beslist welk beleid te voeren. In principe werd in 13 ziekenhuizen (61,9%) resectie uitgevoerd en in 3 ziekenhuizen (13,6%) naast resectie ook RFA van het oorspronkelijke tumorgebied. In 3 ziekenhuizen (13,6%) werd geen blinde extra-anatomische resectie uitgevoerd (zie *Figuur 2*).

Adjuvante chemotherapie

Adjuvante chemotherapie werd in 11 van de 21 ziekenhuizen (52,4%) na leverresectie standaard en in 8 ziekenhuizen (38,1%) op indicatie gegeven. In 2 ziekenhuizen werd geen adjuvante therapie na resectie gegeven. Voor indicaties van adjuvante chemotherapie zie *Tabel 1*.

In 6 van de 21 ziekenhuizen (28,6%) werd nooit adjuvante chemotherapie na RFA gegeven. In 9 ziekenhuizen (42,6%) werd adjuvante therapie gegeven wanneer RFA werd uitgevoerd in combinatie met een resectie en in 6 ziekenhuizen (28,6%) indien het een curatieve RFA betrof. Een andere indicatie die werd genoemd was een vroeg recidiefmetastase.

Overige behandeltechnieken

Venaporta-embolisatie (VPE) werd in 15 van de 23 ziekenhuizen (65,2%) toegepast. Op jaarbasis (14 ingevulde reacties) gebeurt dit 1-5 keer bij 6 ziekenhuizen (42,9%), 6-10 keer bij 5 ziekenhuizen (35,7%) en meer dan 10 keer per jaar bij 3 ziekenhuizen (21,4%). Veertien ziekenhuizen beantwoordden de vraag of neoadjuvante chemotherapie werd toegepast in combinatie met VPE. In 2 ziekenhuizen (14,3%) werd VPE altijd met neoadjuvante chemotherapie gecombineerd, in 8 (57,1%) soms en in 4

Tabel 2. 'Fong Clinical Risk Score'. Totale score is de optelsom van het aantal punten van alle 5 risicofactoren (minimaal 0, maximaal 5).

Risicofactor	0 punten	1 punt
Ziektevrij interval tussen diagnose primaire tumor en levermetastasen	>12 maanden	<12 maanden
Pre-operatieve CEA	<200 ng/ml	>200 ng/ml
Aantal levermetastasen	≤1	>1
Grootte levermetastase	≤5 cm	>5 cm
N-status primaire tumor	N0	N1

ziekenhuizen (28,6%) nooit.

In 7 ziekenhuizen werd TACE uitgevoerd; dit betreft alle academische ziekenhuizen. In 3 ziekenhuizen werd doxorubicine gebruikt en in 1 ziekenhuis Yttrium. De overige ziekenhuizen vulden deze vraag niet in. DEB-TACE werd in 1 ziekenhuis toegepast in onderzoeksverband.

Discussie

Behandeling van colorectale levermetastasen is de afgelopen jaren aan veel verandering onderhevig. Uit de door ons uitgevoerde enquête blijkt dat er geen eenduidig beleid is over de verschillende soorten behandelingen in Nederlandse centra. Tot op heden ontbreekt een landelijke richtlijn met betrekking tot perioperatieve chemotherapie bij colorectale metastasen. Waar in de huidige richtlijn 'Colorectale levermetastasen' uit 2006 nog wordt geadviseerd om combinatiebehandelingen met chemotherapie (voor inductie dan wel aanvullend) alleen binnen onderzoeksverband uit te voeren, lijkt nu in veel centra sprake te zijn van een standaardregime. Er bestaat echter veel variatie binnen protocollen en schema's in het gehele perioperatieve traject.

Neoadjuvante therapie

Het gebruik van neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met colorectale levermetastasen werd voor het eerst geïndiceerd voor patiënten met irresectabele tumoren om zo deze te verkleinen tot resectabele grootte, een indicatie die tot op heden wordt gebruikt. Bovenstaande enquête en de huidige literatuur laat een toename zien van het toedienen van

neoadjuvante chemotherapie en ook toediening bij patiënten met resectabele metastasen. Voordelen van preoperatieve chemotherapie in deze groep zijn de vroege behandeling van micrometastasen, de bepaling van de respons (wat zowel prognostische informatie geeft als hulp bij plannen van postoperatieve chemotherapie), het verkleinen van het resectiegebied en zo de daarbij behorende postoperatieve morbiditeit verminderen.¹²⁻¹⁸

De vijfjaarsoverleving na resectie van eerder niet-resectabele levermetastasen met preoperatieve reductie door chemotherapie bedraagt ongeveer 35%.^{8,19} Mogelijke nadelen van neoadjuvante chemotherapie is chemotherapiegeïnduceerde leverschade, complete tumorrespons met als gevolg moeizame identificatie van het resectiegebied en ziekteprogressie tijdens chemotherapie. Laatstgenoemde voorbeeld kan tevens een voordeel zijn, omdat hiermee een resectie van de lever bespaard kan blijven bij een slechte respons. Langdurige systemische chemotherapie zou steatose en microvasculaire veranderingen, zoals peliosis hepatis of sinusoidale schade veroorzaken.¹⁵⁻¹⁷ Het is waarschijnlijk dat het effect van chirurgische complicaties van chemotherapiegeïnduceerde leverbeschadiging is gerelateerd aan het aantal gegeven cycli. Wanneer preoperatieve chemotherapie in 6 cycli of minder werd gegeven, zal het risico van chirurgische complicaties laag blijven.¹⁷

Uit bovenstaande enquête blijkt de grote mate aan variatie tussen de indicaties voor neoadjuvante chemotherapie in Nederlandse ziekenhuizen. In een subanalyse van de EORTC-studie blijkt perioperatieve FOLFOX met name voordeel te hebben bij patiënten met resectabele levermetastasen wanneer het

CEA is verhoogd en de 'performance status' niet is aangedaan, onafhankelijk van het aantal metastasen (maximaal 4).²⁰ Er werd tevens een voordeel gevonden van preoperatieve chemotherapie bij patiënten met 1 metastase en metachrone metastasen, in tegenstelling tot eerdere studies.^{21,22}

Adam et al. vonden geen verschil in totale overleving en ziektevrije overleving tussen het wel en niet toepassen van neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met solitaire metachrone metastasen zonder extrahepatische ziekte. Bij de Nederlandse ziekenhuizen waren synchrone metastasen (70%) vaker een indicatie voor neoadjuvante chemotherapie dan metachrone metastasen (25%).

Voor het gebruik van neoadjuvante chemotherapie zijn de optimale selectiecriteria, speciale regimes en duur van de chemotherapie tot op heden niet gedefinieerd.^{23,24} Een recente studie liet zien dat een significant overlevingsvoordeel van neoadjuvante therapie werd bereikt bij patiënten met een hoge 'Fong Clinical Risk Score' (CRS, zie Tabel 2) van 3-5, in tegenstelling tot patiënten met een lage CRS (0-2) die geen overlevingsvoordeel bereikten na neoadjuvante therapie. Mediane overleving in de hoogrisicogroep met en zonder adjuvante chemotherapie was 67 maanden (38-96) en 33 maanden (29-37) ($p=0,003$).²⁵ Een Europees panel van 21 experts (leverchirurgen en medisch oncologen) adviseerde in 2009 dat het grootste gedeelte van patiënten met colorectale levermetastasen in aanmerking komt voor perioperatieve chemotherapie, ongeacht de status van resectabiliteit. Patiënten met resectabele levermetastasen hadden een indicatie voor neoadjuvante chemotherapie wanneer 1 van de volgende factoren aanwezig zijn: multipole metastasen, meer dan 5 cm in diameter, synchrone presentatie, positieve klieren en hoge CEA-levels.²⁶ Bij gebrek aan duidelijke voordelen voor het geven van neoadjuvante chemotherapie bij resectabele metastasen is er echter in Nederland tot op heden geen duidelijke indicatiestelling, noch een eenduidige beleid.

Niet meer zichtbare metastasen

De toepassing van neoadjuvante therapie brengt nieuwe dilemma's met zich mee, zoals het te voeren beleid wanneer complete remissie op beeldvormend onderzoek werd gezien. Uit onze enquête blijkt dat ongeveer 67% van de ziekenhuizen peroperatief beslist welk beleid werd gevoerd, 3 ziekenhuizen voerden geen resectie van het oorspronkelijke tumorgebied uit. Peroperatieve identificatie van niet meer zichtbare

metastasen werd in 30-55% van de gevallen bereikt.^{27,28} Benoist et al. vonden bij 55 van de 66 (83%) patiënten met een volledige respons op CT-abdomen persisterende macroscopische of microscopische metastasen.²⁸ Van de peroperatief niet-geïdentificeerde metastasen worden in 30,6-80% microscopische metastasen gevonden.²⁷⁻²⁹ Pathologisch onderzoek in deze groep was mogelijk door het uitvoeren van een hemihepatectomie waarin deze metastasen zich bevonden.

Bij patiënten met niet-zichtbare metastasen op beeldvorming welke peroperatief in situ werden gelaten, werden intrahepatische recidiefpercentages gevonden van 59-74% van de gevallen na 1 jaar.^{27,28} Het aantal recidieven was significant hoger bij patiënten waarin deze metastasen in situ werden gelaten, vergeleken met de patiënten met chirurgische behandeling van niet meer zichtbare metastasen ($p=0,04$). De één-, drie- en vijfjaarsoverleving was niet significant verschillend tussen deze 2 groepen (93,8%, 63,5% en 63,5% versus 92,3%, 70,8% en 46,2%; $p=0,66$).²⁷ Bovenstaande gegevens tonen aan dat, hoewel volledige respons te zien op beeldvorming nuttig kan zijn voor de evaluatie van de effectiviteit van chemotherapie, dit zelden genezing betekent.

Voor follow-up van metastasen na neoadjuvante chemotherapie lijkt tussen de deelnemende centra geen eenduidige keuze te bestaan voor beeldvormende modaliteit. MRI en/of CT werd in 19 ziekenhuizen (61,9%) toegepast en in 6 ziekenhuizen (28,6%) werden deze modaliteiten in combinatie met een PET-CT toegepast. Twee ziekenhuizen (9,5%) vervolgden metastasen met PET-CT alleen. Een recentelijk gepubliceerde meta-analyse liet zien dat de diagnostische accuratesse van FDG-PET en PET-CT sterk werd beïnvloed door chemotherapie. MRI lijkt in deze analyse de meest geschikte beeldvormingstechniek voor preoperatieve beoordeling van patiënten met colorectale levermetastasen. CT wordt daarbij als tweede beste diagnostische modaliteit beschouwd en zou moeten worden gebruikt in de afwezigheid of contra-indicaties van MRI.³⁰

Adjuvante chemotherapie

In de richtlijn 'Colorectale levermetastasen' staat dat het nut van adjuvante chemotherapie na in opzet curatieve resectie niet is aangetoond en beveelt aan om adjuvante chemotherapie in onderzoeksverband uit te voeren. Uit onze enquête blijkt dat in bijna alle ziekenhuizen standaard of op indicatie adjuvante

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** De afgelopen jaren is sprake van een toename in het gebruik van perioperatieve chemotherapie bij patiënten met colorectale levermetastasen, ook buiten onderzoeksverband.
- 2.** In Nederland is sprake van een grote variatie in indicaties, toediening en follow-up van neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met colorectale levermetastasen.
- 3.** Op grond van de literatuur lijkt er geen indicatie voor het standaard geven van adjuvante chemotherapie na levermetastasectomie.
- 4.** De keuze van neoadjuvante inductiechemotherapie bij levermetastasen hangt af van de indicatie en dus tumorgerelateerde en patiëntgerelateerde factoren.
- 5.** Er is behoefte aan meer prospectief gerandomiseerd onderzoek en een vernieuwing van de landelijke richtlijn 'Colorectale levermetastasen' uit 2006.

chemotherapie na metastatectomie werd toegepast. Tot op heden heeft slechts een beperkt aantal klinische studies de rol van adjuvante chemotherapie na chirurgische resectie van colorectale levermetastasen onderzocht. Twee gerandomiseerde fase III-studies werden uitgevoerd om de mogelijke rol van adjuvante chemotherapie te bepalen met 5-FU/LV versus chirurgie alleen. Beide studies toonden een niet-significante trend voor verbetering in ziektevrije overleving.^{31,32} Helaas stopten beide studies voortijdig door moeilijke inclusie van patiënten. Een gepoolde analyse van de individuele gegevens van deze 2 onderzoeken werd vervolgens uitgevoerd door Mitry et al.³³ Van totaal 278 patiënten was de recidiefvrije overleving in de chemotherapiegroep 27,9 maanden en 18,8 maanden in de controlegroep ($p=0,058$). In de multivariatieanalyse bleek dat patiënten met adjuvante chemotherapie een significant verminderd risico op recidief hebben (hazardratio (HR) 1,39; $p=0,026$). De mediane overleving liet een trend zien naar een betere overleving van 62,2 maanden in de chemotherapiegroep vergeleken met 47,3 in de controlegroep ($p=0,095$).³³ Een nadeel van deze gepoolde analyse is het verschil in studieopzet tussen beide studies, waardoor enige bias niet is uit te sluiten. In 2008 is een gerandomiseerd onderzoek gedaan (EORTC-studie) waarin de uitkomst tussen 2 groepen met resectabele metastasen met (6 cycli FOLFOX4 pre- en 6 cycli postoperatief) en zonder chemotherapie werd vergeleken. Deze studie liet een trend zien in het voordeel van het geven van perioperatieve chemotherapie. De hazardratio voor progressievrije

overleving was 0,79 (betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,62-1,02; $p=0,058$) bij alle patiënten. Dit komt overeen met een 7,3% toename van progressievrije overleving na 3 jaar van 28,1% naar 35,4% bij het gebruik van chemotherapie. In de laatste update van deze studie was de vijfjaarsoverleving echter niet significant beter in de chemotherapiegroep (52% versus 48%; HR voor overlijden 0,88; BI 0,68-1,14).³⁴ Of perioperatieve chemotherapie de voorkeur heeft bij patiënten met colorectale levermetastasen (en zo ja, bij welke patiënt) is op basis van de huidige literatuur niet geheel duidelijk. Er zijn geen harde bewijzen om bij iedere patiënt adjuvante chemotherapie te geven om zo een betere overleving te bereiken. Mogelijk is sprake van een selecte patiëntengroep waarbij wel overlevingswinst te halen is. Analoog aan het overlevingsvoordeel bij neoadjuvante behandeling van patiënten met een hoge risicoscore werd recentelijk door Weitz et al. een overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten met een hogere risicoscore wanneer adjuvante chemotherapie na curatieve resectie werd gegeven.³⁵ In 2013 zal een nieuwe Nederlandse richtlijn ten aanzien van colorectale levermetastasen verschijnen. Verwacht wordt dat op basis van de huidige literatuur zal worden geadviseerd om niet standaard (neo)-adjuvante chemotherapie toe te dienen bij colorectale levermetastasen. Nieuwe onderzoeken naar de rol van neoadjuvante en adjuvante chemotherapie zijn hiervoor noodzakelijk. Besluiten voor eventuele neoadjuvante inductiebehandeling moeten worden gemaakt op basis van de comorbiditeit van de patiënt,

resectabiliteit van metastasen en de resterende functionele lever na resectie.

Beperkingen

Er waren geen verplichte vragen in deze enquête, wat de verantwoordelijkheid tot volledig invullen van de enquête bij de ziekenhuizen legde. Dat wil zeggen, er konden vragen worden overgeslagen. Dit heeft ertoe geleid dat enkele antwoorden ontbreken en het totale aantal ziekenhuizen (en percentages) per vraag kan verschillen. Door de anonimisering en opzet van dit onderzoek kon niet worden doorgevraagd. Daarnaast kan sprake zijn van andere interpretatie van vragen en mogelijke beïnvloeding van de respondent door de vooraf opgestelde antwoorden van de enquêteur.

Andere studies lieten zien dat behoudens klinische factoren ook artsspecifieke factoren van invloed zijn op de keuze van verschillende behandelingen. Kennis hieromtrent ontbreekt in deze enquête.³⁶

Door de vraagstelling is niet geheel duidelijk of de ziekenhuizen zelf de behandeling (zoals stereotactische bestraling of VPE) uitvoeren of dat zij met een positief antwoord bedoelen dat zij verwezen voor deze behandeling.

Conclusie

Er is een grote variatie tussen de Nederlandse ziekenhuizen in de behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen. De richtlijn 'Colorectale levermetastasen' uit 2006 is door recente studies achterhaald. De huidige gerandomiseerde studies zijn er niet in geslaagd een duidelijk voordeel ten gunste van (neo)adjuvante chemotherapie aan te geven en controverserig ten aanzien van de overlevingswinst blijft bestaan. Er is behoefte aan meer prospectief gerandomiseerd onderzoek en een hernieuwde evidence-based richtlijn, zodat optimale multidisciplinaire behandeling aan de individuele patiënt kan worden gegeven.

Referenties

- Lemmens JW. Epidemiologie van colorectale tumoren. *IKR Bulletin* 2006;4-6.
- Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997;84(7):977-80.
- Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(7):1110-8.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240(3):438-47.
- Dols LF, Verhoef C, Eskens FA, et al. Improvement of 5 year survival rate after liver resection for colorectal metastases between 1984-2006. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153(11):490-5.
- Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-72.
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
- Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53.
- Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005;23(33):8490-9.
- Bittoni A, Scartozzi M, Giampieri R, et al. The Tower of Babel of liver metastases from colorectal cancer: Are we ready for one language? *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(3):332-41.
- Verhoef C, Van der Pool AE, Nuyttens JJ, et al. The 'liver-first approach' for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):23-30.
- Brouquet A, Nordlinger B. Neoadjuvant therapy of colorectal liver metastases: lessons learned from clinical trials. *J Surg Oncol* 2010;102(8):932-6.
- Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):492-501.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
- Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247(1):118-24.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065-72.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243(1):1-7.
- Yedibela S, Elad L, Wein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not increase postoperative complication rate after resection of colorec-

- tal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(2):141-6.
19. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644-57.
 20. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012;255(3):534-9.
 21. Adam R, Aloia T, Figueras J, et al, and the LiverMetSurvey Scientific Committee. LiverMetSurvey: analysis of clinicopathologic factors associated with the efficacy of preoperative chemotherapy in 2,122 patients with colorectal liver metastases. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 2012;24:18s (suppl; abstr 3521).
 22. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010;252(5):774-87.
 23. Des Guetz G, Mariani P, Uzzan B. Neoadjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of liver metastases from colorectal cancer. Protocol for review. Cochrane Colorectal Cancer Group, April 2009.
 24. Robinson S, Hui D, Wadd N, Manas DM, et al. Chemotherapy for downstaging unresectable liver metastases from colorectal cancer. Protocol for review. Cochrane Colorectal Cancer Group, September 2011.
 25. Aye N, Grunhagen DJ, De Jonge J, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):35-6.
 26. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20(6):985-92.
 27. Van Vledder MG, De Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14(11):1691-700.
 28. 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.
 29. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009;250(6):935-42.
 30. 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.
 31. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al. Fluorouracil (FU) plus I-leucovorin (I-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:149a (abstr 592).
 32. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-82.
 33. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4906-11.
 34. Nordlinger, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: long-term survival results. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 3508).
 35. Weitz J, Rahbari NN, Reissfelder C, et al. Efficacy of adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC Clinical Risk Score. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):35.
 36. Nathan H, Bridges JF, Cosgrove DP, et al. Treating patients with colon cancer liver metastasis: a nationwide analysis of therapeutic decision making. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3668-76.

Ontvangen 25 februari 2013, geaccepteerd 3 mei 2013.