

## PROEFSCHRIFTBESPREKING

Auteur: dr. D.A. Wicherts

Promotores: prof.dr. R. van Hillegersberg, prof.dr. R. Adam, prof.dr. I.H.M. Borel Rinkes

# Nieuwe behandelstrategieën voor patiënten met colorectale levermetastasen: twee proefschriften

## 1. New strategies for advanced colorectal liver metastases: no more a fatality

Colorectaal carcinoom is momenteel één van de meest voorkomende oorzaken van kankergerelateerde sterfte in de westerse wereld. Jaarlijks worden in Nederland meer dan tienduizend en wereldwijd bijna een miljoen nieuwe gevallen gediagnosticeerd, en de helft van deze patiënten krijgt te maken met levermetastasen. Als er levermetastasen zijn, biedt complete resectie van de metastasen de enige kans op langetermijnoverleving. Vijf jaar na de operatie is ongeveer 30% tot 40% van deze patiënten nog in leven. Tot op heden kwam echter slechts 10% tot 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen in aanmerking voor chirurgische behandeling. De overigen werden behandeld met chemotherapie en hadden een mediane overleving van slechts zes tot twaalf maanden.

Resectie van colorectale levermetastasen was tot voor kort slechts geïndiceerd voor patiënten met een beperkte uitbreiding van de ziekte. Patiënten met meer dan vier metastasen, met metastasen groter dan 5 cm of met metastasen verspreid over beide leverkwabben kwamen niet in aanmerking voor chirurgie. De algemene gedachte was dat de risico's van een dergelijke operatie niet in verhouding stonden tot de eventuele overlevingswinst. Recent onderzoek heeft echter laten zien dat complete resectie van de metastasen ook voor deze groep de overleving significant kan verlengen. De enige beperkende factor voor een chirurgische ingreep is dan ook of complete resectie van alle metastasen technisch mogelijk is. Dit heeft geleid tot een aantal belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de leverchirurgie.

### Ontwikkelingen in de leverchirurgie

Complete resectie van colorectale levermetastasen is mogelijk zolang 30% van het normaal functionerende leverweefsel overblijft na de operatie. Verschillende chirurgische technieken en strategieën zijn nu beschikbaar om deze situatie in meer patiënten te bereiken.

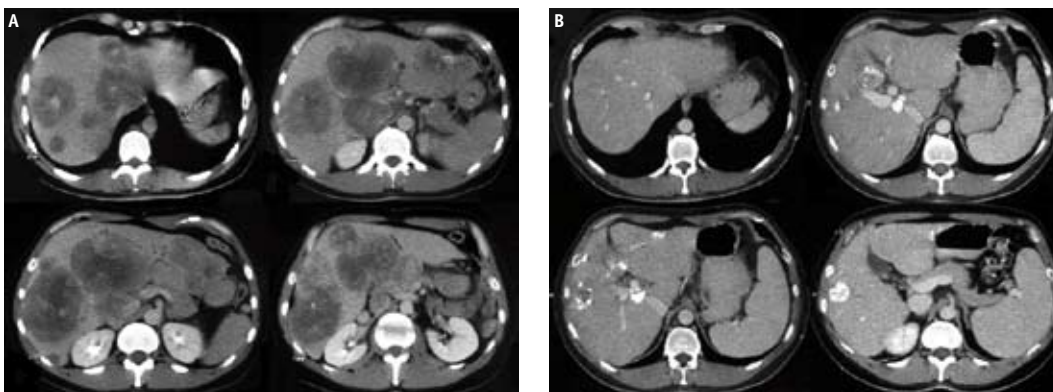
Het principe van vena-portae-embolisatie (VPE) berust op atrofie van het aangedane leverweefsel en hypertrofie van de toekomstige restlever. Afhankelijk van de lokalisatie van de colorectale metastasen (linker of rechter leverkwab) wordt besloten tot embolisatie van één van beide takken van de vena portae. VPE kan percutaan (echogeleid) of tijdens resectie van de primaire tumor worden verricht. In vier tot zes weken vindt vervolgens voldoende hypertrofie plaats van het toekomstige leverweefsel om uitgebreide leverresectie mogelijk te maken, met reductie van het risico op postoperatieve

leverinsufficiëntie. De langetermijnoverleving van deze patiëntengroep is significant beter dan die van patiënten die geen leverresectie ondergingen. Zonder VPE zou bij deze patiënten, die uitgebreide metastasen hadden, partiële leverresectie niet mogelijk zijn en zou de prognose zeer slecht zijn geweest.

Een andere ontwikkeling is de tweestappenoperatie (*two-stage hepatectomy*). Deze strategie is voorbehouden aan patiënten met multipole metastasen in beide leverkwabben, die niet in een enkele operatie verwijderd kunnen worden, zelfs niet na toepassing van VPE. De procedure berust op twee sequentiële leverresecties waarbij uiteindelijk alle metastasen worden verwijderd. Na de eerste resectie, vaak gecombineerd met VPE, treedt hypertrofie op van de toekomstige restlever, waardoor een tweede resectie na een aantal weken mogelijk wordt. Chemotherapie heeft hierbij een belangrijke aanvullende waarde om de tumorgroei onder controle te houden. Ongeveer 70% van de totale groep geselecteerde patiënten doorloopt de gehele behandeling. Deze patiënten bereiken een driejaars-overleving van 60% en een vijfjaarsoverleving van 42%. Deze resultaten bevestigen dat de tweestappenoperatie een kans op overleving biedt aan patiënten met multipole metastasen in beide leverkwabben. De verhoogde kans op complicaties maakt zorgvuldige selectie van de meest geschikte patiënten voor deze strategie echter essentieel. Een slechte reactie van de tumor op chemotherapie en de aanwezigheid van extrahepatische ziekte spelen hierbij een belangrijke rol.

### Ontwikkelingen op het gebied van chemotherapie

De toegenomen tumorrespons die gepaard ging met de betere effectiviteit van nieuwe chemotherapeutica (5-fluoro-uracil, folinezuur, oxaliplatine en irinotecan) stimuleerde de ontwikkeling van een nieuwe behandelstrategie voor patiënten met initieel irresectabele colorectale levermetastasen. Een strategie bestaande uit secundaire tumorresectie na behandeling met chemotherapie resulteert in een vijfjaarsoverleving van ongeveer 40%. De recente ontwikkeling van monoklonale antilichamen (cetuximab en bevacizumab) heeft de effectiviteit van de chemotherapie verder doen toenemen, zodat voor meer patiënten resectie van de metastasen mogelijk wordt (figuur 1).



**FIGUUR 1**  
VOORBEELD VAN MULTIEPE  
COLORECTALE LEVERMETA-  
STASEN (A) WELKE NA  
BEHANDELING MET CHEMO-  
THERAPIE (B) DUSDANIG IN  
GROOTTE ZIJN AFGENOMEN  
DAT SECUNDAIRE LEVER-  
RESECTIE MOGELIJK WORDT.

De toegenomen effectiviteit van nieuwe chemotherapeutica heeft geleid tot een toegenomen tumorrespons, maar ook tot een negatief effect op het nontumorale leverweefsel. Steatotische levers hebben mogelijk een verhoogde kans op postoperatieve morbiditeit. Steatohepatitis, met name gerelateerd aan het gebruik van irinotecan, resulteerde in één recent onderzoek zelfs in een toegenomen kans op overlijden. Vasculaire laesies, gekenmerkt door een typisch blauwe verkleuring van het leveroppervlak, zijn gerelateerd aan een verhoogde kans op bloeding (en dus bloedtransfusie) tijdens de operatie en een toegenomen risico op postoperatieve leverinsufficiëntie. Regeneratieve nodulaire hyperplasie (RNH) is gerelateerd aan een preoperatieve behandeling met oxaliplatine en gaat gepaard met een verhoogd risico op postoperatieve complicaties. Voor patiënten behandeld met chemotherapie dient de leverresectie dus zo beperkt mogelijk te blijven.

## Resultaten

In een aanzienlijk aantal onderzoeken wordt de mogelijkheid van langetermijnoverleving voor patiënten met colorectale levermetastasen beschreven. Veel onderzoeken zijn echter nog sceptisch over de kans op daadwerkelijke genezing, met name voor patiënten met uitgebreide metastasen in de lever. Dit is gebaseerd op de gedachte dat genezing voor een kwaadaardige systemische ziekte in het algemeen zeer onwaarschijnlijk is.

De toegenomen effectiviteit van de huidige chemotherapeutica heeft geleid tot een betere tumorrespons en een hogere mate van tumornecrose. Een complete pathologische respons (100% tumornecrose) blijft echter zeldzaam. In onze ervaring komt deze situatie voor in 4% van alle geresecteerde patiënten die behandeld zijn met preoperatieve chemotherapie. De vijfjaarsoverleving voor deze groep patiënten is echter uitzonderlijk hoog (76%). Een complete pathologische respons was tevens een sterke voorspellende factor voor ziektevrije vijfjaarsoverleving. Een beperkte grootte van de metastasen en een hoge gevoeligheid voor chemotherapie waren belangrijke factoren die de kans op een complete pathologische respons vergrootten. Een interessante bevinding was tevens dat een complete pathologische respons niet per definitie betekent dat de metastasen ook op de preoperatieve beeldvorming verdwenen zijn. Dit belangrijke resultaat benadrukt dat patiënten in een vroege fase doorverwezen moeten worden voor chirurgie, voordat resterende metastasen niet meer teruggevonden kunnen worden. In een dergelijke situatie bestaat het risico dat niet alle tumorcellen geresecteerd worden en zodoende geen complete tumorresectie wordt bereikt.

## PROEFSCHRIFTBESPREKING

Auteur: dr. R.J. de Haas

Promotores: prof.dr. R. van Hillegersberg, prof.dr. R. Adam, prof.dr. I.H.M. Borel Rinkes

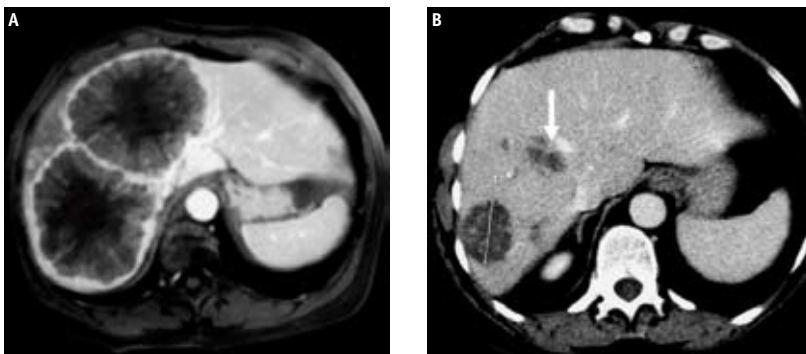
## 2. Surgical treatment of colorectal liver metastases: pushing the frontiers

De huidige behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen dient multidisciplinair te zijn, in nauwe samenwerking tussen chirurgen, medisch oncologen en radiologen, met frequente herbeoordelingen en per patiënt een optimale, individuele keuze van behandeling. Dit proefschrift onderzoekt de grenzen van de chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen.

### Factoren die van invloed zijn op de uitkomsten na chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen

Synchrone colorectale levermetastasen zijn metastasen die gediagnosticeerd worden voor of tijdens resectie van de primaire colorectale maligniteit. Het optimale tijdstip voor chirurgische behandeling van synchrone levermetastasen is nog onbekend. Men kan ervoor kiezen de resectie van de primaire colorectale maligniteit te combineren met die van de levermetastasen. Een andere mogelijkheid is de leveroperatie uit te stellen, met als mogelijk voordeel betere selectie van de patiënten die in aanmerking komen voor resectie van de levermetastasen. Na het vergelijken van beide behandelstrategieën bleken na een gecombineerde darm- en leveroperatie minder complicaties op te treden. Het recidiefpercentage was in deze groep echter significant hoger en de gecombineerde behandelstrategie bleek een onafhankelijke voorspeller te zijn voor het optreden van recidiefziekte.

De verschuiving van de indicaties voor chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen is alleen geoorloofd wanneer de resultaten zowel op korte termijn als op lange termijn binnen acceptabele grenzen blijven. De mortaliteit van de leveroperaties is in de afgelopen tien jaar vergelijkbaar gebleven met die in de periode daarvoor, ondanks het feit dat de patiënten gemiddeld ouder waren en vaker comorbiditeit hadden, en er vaker sprake was van uitgebreidere leverziekte waarvoor com-



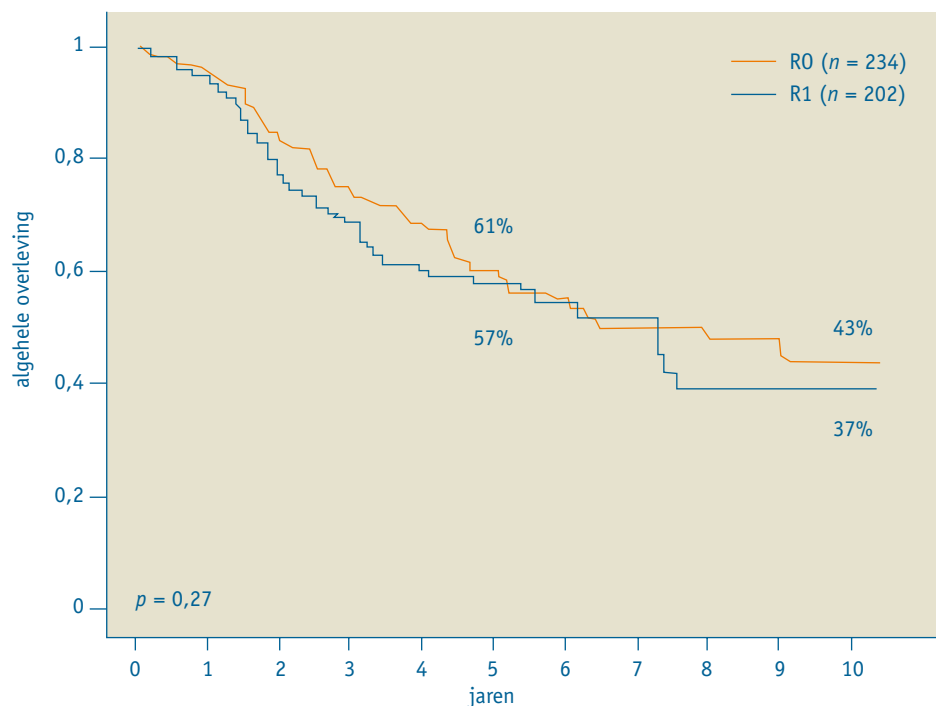
**FIGUUR 2**  
**VOORBEELD VAN COLORECTALE LEVERMETASTASEN**  
**GELOKALISEERD DICHTBIJ CENTRALE VAATSTRUCTUREN**  
**(PIJL) VOORAFGAAND AAN BEHANDELING MET**  
**SYSTEMISCHE CHEMOTHERAPIE (MRI) (A) EN**  
**NA BEHANDELING MET SYSTEMISCHE CHEMO-**  
**THERAPIE (CT) (B).**

PROEFSCHRIFTBESPREKING

plexere operaties nodig waren. In de afgelopen tien jaar werden echter wel meer postoperatieve complicaties gezien, waarschijnlijk door de uitgebreidere toepassing van preoperatieve chemotherapie. De algehele overleving werd niet beïnvloed door de verschuiving van de resectabiliteitscriteria. De uitbreiding van de indicatie voor leverchirurgie is bij patiënten met colorectale levermetastasen derhalve gerechtvaardigd geweest.

Het wordt steeds duidelijker dat operatieve behandeling van colorectale levermetastasen bij oudere patiënten veilig is en uitzicht geeft op gunstige langetermijnresultaten. Onbekend is of dit ook geldt voor jongere patiënten. Daarom zijn de langetermijnresultaten van chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen bij patiënten jonger dan 40 jaar vergeleken met die bij patiënten ouder dan 40 jaar. De jongere patiënten bleken vaker uitgebreidere levermetastasen te hebben, en de algehele overleving in de jongere patiëntengroep was lager. Daarnaast was er vaker sprake van recidiefziekte bij jongere patiënten, met als gevolg een significant lagere progressievrije overleving. Verder bleek jongere leeftijd een onafhankelijke voorspeller te zijn voor een slechtere progressievrije

**FIGUUR 3**  
ALGHELE OVERLEVING MET  
BETREKKING TOT DE STATUS  
VAN DE CHIRURGISCHE  
SNIJRANDE (R0 VERSUS R1).



patiënten	totaal	1 jr	3 jr	5 jr	6 jr	8 jr	10 jr
R0	234	193	103	61	45	26	15
R1	202	166	67	34	23	9	7

overleving. De langetermijnresultaten van chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen zijn bij jongere patiënten dus slechter dan bij oudere patiënten. Daarom wordt voor de diagnostiek en behandeling van deze patiëntengroep een agressieve aanpak geadviseerd.

Het niet kunnen verkrijgen van chirurgische snijranden die vrij zijn van tumorcellen wordt door de meeste chirurgen en oncologen als een contra-indicatie voor een operatie beschouwd, aangezien dit in de literatuur is gerelateerd aan een verlaagde algehele overleving en een verhoogd risico op recidiefziekte. Steeds vaker echter worden er patiënten geopereerd bij wie er levermetastasen dichtbij belangrijke vaatstructuren liggen (figuur 2), welke alleen te verwijderen zijn via een R1-resectie (macroscopisch compleet, maar met microscopisch positieve snijranden). Een macroscopisch en microscopisch complete resectie (R0) is nog altijd de gouden standaard binnen de leverchirurgie, maar wellicht zijn de langetermijnresultaten van een R1-operatie toch verbeterd door de ontwikkeling van efficiëntere chemotherapie. Om dit te onderzoeken zijn patiënten die een R0-leveroperatie voor colorectale levermetastasen ondergingen vergeleken met patiënten die een R1-leveroperatie ondergingen. Allen kregen een agressieve behandeling, bestaande uit perioperatieve chemotherapie en herhaalde leverchirurgie. Zowel de algehele overleving (figuur 3) als de progressievrije en de ziektevrije overleving bleken niet significant te verschillen. Wel was het recidiefpercentage in de R1-groep hoger dan in de R0-groep, maar het aantal recidieven op de resectiemarge was in beide groepen vergelijkbaar. Wanneer efficiënte chemotherapie wordt gecombineerd met een leveroperatie hoeft de noodzaak tot een R1-resectie niet meer als contra-indicatie voor de operatie te worden beschouwd als de operatie macroscopisch compleet kan worden uitgevoerd. De gunstige uitkomsten na een R1-resectie zijn meest waarschijnlijk het resultaat van de combinatie van effectieve perioperatieve chemotherapie en uitgebreide (herhaalde) leverchirurgie

### **Extrahepatische ziekte bij patiënten met colorectale levermetastasen**

Door de verbeterde beeldvormende technieken en de verschuiving van de resectabiliteitscriteria worden chirurgen en oncologen steeds vaker geconfronteerd met patiënten die zowel in als buiten de lever colorectale metastasen hebben.

In een serie van 186 patiënten met colorectale levermetastasen en extrahepatische ziekte, allen behandeld met een combinatie van chemotherapie en chirurgie, bleek de vijfjaarsoverleving 28% te zijn. Dat is significant slechter dan de vijfjaarsoverleving in eenzelfde groep patiënten zonder extrahepatische ziekte (55%;  $p < 0,001$ ), maar significant beter dan alleen chemotherapie (vijfjaarsoverleving  $< 5\%$ ). Indien er sprake is van extrahepatische ziekte, zijn de resultaten het best wanneer de extrahepatische ziekte alleen in de longen gelokaliseerd is. Is de extrahepatische ziekte gelokaliseerd in meer dan één orgaan of is het totaal aantal metastasen zeven of meer, dan wordt een slechtere overleving gezien. Binnen de patiëntengroep met extrahepatische ziekte zijn vijf onafhankelijke voorspellers voor een slechtere prognose geïdentificeerd: afwezigheid van geïsoleerde longmetastasen; carcino-embryonaal antigeen (CEA)-gehalte  $\geq 10$  ng/ml; zes of meer metastasen ten tijde van de diagnose; lokalisatie van de colorectale maligniteit in het caecum of colon ascendens; en het samengaan

## PROEFSCHRIFTBESPREKING

van de extrahepatische ziekte met een recidief van de levermetastasen. Aan de hand van deze vijf factoren kan men binnen de patiëntengroep met colorectale levermetastasen en extrahepatische ziekte de beste kandidaten voor een chirurgische behandeling selecteren.

De aanwezigheid van regionale lymfekliermetastasen bij patiënten met colorectale levermetastasen wordt algemeen beschouwd als één van de slechtste prognostische factoren. Onderzocht is of efficiëntere chemotherapie de postoperatieve langetermijntkomsten in deze patiëntengroep veranderd zou kunnen hebben. In een cohort van 47 patiënten met zowel colorectale lever- als lymfekliermetastasen, allen behandeld met chemotherapie gevolgd door chirurgie indien een respons of stabilisatie van ziekte na chemotherapie werd gezien, bleek de algehele vijfjaarsoverleving 18% te zijn. De gunstigste overleving werd gezien bij jonge patiënten (jonger dan 40) met hilare lymfekliermetastasen. Maar wanneer de lymfekliermetastasen zich bevinden rond de truncus coeliacus of de aorta, dan zou geen chirurgische behandeling plaats moeten vinden, zelfs niet wanneer de ziekte reageert op chemotherapie, omdat dan de vijfjaarsoverleving nihil is.

Bijniermetastasen zijn zeldzaam bij patiënten met colorectale levermetastasen, en de plaats van chirurgische behandeling binnen deze patiëntencategorie is nog onduidelijk. Uit het onderzoek blijkt dat de vijfjaarsoverleving bij patiënten met zowel bijnier- als levermetastasen significant lager is dan die bij patiënten met alleen colorectale levermetastasen. Er werd geen verschil gezien tussen patiënten die een combinatie van chemotherapie en chirurgie kregen, en diegenen die alleen met chemotherapie werden behandeld. Derhalve lijkt een chirurgische behandeling geen meerwaarde te hebben ten opzichte van alleen chemotherapie.

Voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met zowel colorectale levermetastasen als extrahepatische ziekte is er een indicatie voor chirurgische behandeling, maar de langetermijntkomsten zijn slechter dan bij patiënten zonder extrahepatische ziekte. Om de beste resultaten te behalen moet de chirurgische behandeling wel gecombineerd worden met moderne, effectieve chemotherapeutica. Hierdoor wordt de patiëntselectie verbeterd en het risico op recidiefziekte verminderd.

### Conclusie

De in beide proefschriften beschreven onderzoeken laten zien dat een gecombineerde behandeling met chemotherapie en gespecialiseerde leverchirurgie langetermijnoverleving mogelijk maakt voor patiënten met uitgebreide colorectale levermetastasen. Om deze resultaten te verbeteren zal toekomstig onderzoek zich met name moeten richten op verbetering van individuele behandelingen en vermindering van bijkomende risico's. Frequent multidisciplinair overleg tussen chirurgen en oncologen is hierbij essentieel. Alleen op deze manier zal de overleving van patiënten met colorectale levermetastasen in de toekomst verder verbeterd kunnen worden.