

Colorectale levermetastasen

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 15-06-2006

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
gastrointestinale tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Screening	4
Diagnostiek	5
Detectie.....	6
Extrahepatische afwijkingen.....	9
PET-CT.....	10
Diagnostische laparoscopie.....	11
Volumemeting van de lever.....	12
Puncties van irresectabele tumoren.....	12
Aanvullend onderzoek.....	12
Behandeling	13
Chirurgische behandeling.....	13
Lokaal ablatieve therapie.....	19
Vena Porta Embolisatie (VPE).....	22
Geïsoleerde leverperfusie.....	24
Chemotherapie.....	26
Voorlichting en communicatie.....	30
(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	31
Follow-up	32
Organisatie van Zorg	33
Basisvoorwaarden diagnostiek en behandeling.....	33
Registratiesysteem.....	33
Voorlichting en communicatie.....	33
Samenvatting	35
Referenties	41
Bijlagen	61
Inclusion criteria	71
Inclusion criteria.....	71
Exclusion criteria	72
Exclusion criteria.....	72
YES.....	72
NO.....	72
.....	72
.....	72
Notities	80
Disclaimer	81

Algemeen

Literatuurbespreking:

Inleiding

In Nederland zijn metastasen de meest voorkomende kwaadaardige tumoren in de lever. De belangrijkste (qua prevalentie en therapeutische consequenties) daarvan zijn metastasen van het colorectale carcinoom. Colorectaal carcinoom is een frequent voorkomende tumor en op één na de belangrijkste kankergelateerde doodsoorzaak in Nederland met een incidentie en mortaliteit van respectievelijk 9900 en 4400 in 2003.¹

Circa 50 tot 60% van patiënten met colorectale tumoren ontwikkelt uiteindelijk levermetastasen. Bij deze patiënten is een in opzet curatieve resectie van de metastasen de behandeling van keuze met een 5-jaars overleving van 30 tot 40%.^{2 3 4 5} Als gevolg van locale irresectabiliteit (omvang, lokalisatie of aantal metastasen, ingroei in grote vaten), extrahepatische uitbreiding of door aanwezige co-morbiditeit komt echter slechts 20% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.^{2 3 4 5}

Als een curatieve resectie niet mogelijk is, kan voor andere behandelingsstrategieën worden gekozen, waaronder locale ablatie, geïsoleerde leverperfusie, chemotherapie of een combinatie van behandelingen. De meest gebruikte ablatieve technieken zijn gebaseerd op thermo-ablatie, hetzij door te bevriezen (cryo-ablatie), hetzij door te verhitten (radiofrequentie ablatie of laser ablatie). De meeste centra gebruiken momenteel radiofrequentie ablatie (RFA) als lokaal ablatieve therapie.^{6 7 8 9} Bij geïsoleerde leverperfusie wordt de lever selectief met een hoge dosering chemotherapeuticum doorspoeld.^{10 11 12 13}

Chemotherapie (systemisch of regionaal) wordt overwegend toegepast als palliatieve behandeling^{14 15 16 17 18 19 20} en in mindere mate als adjuvante of neoadjuvante therapie in combinatie met ablatie of chirurgie.

Als resectie niet mogelijk is omdat het resterende volume leverparenchym te klein wordt geschat met dientengevolge risico op postoperatief leverfalen, kunnen patiënten een preoperatieve selectieve porta embolisatie van het metastasenbevattende leverparenchym ondergaan.^{21 22 23 24} Het doel van de porta embolisatie is het verkrijgen van hypertrofie van het resterende leverparenchym waardoor er alsnog een resectie kan plaatsvinden.

Bij de keuze van de juiste individuele behandeling voor een patient spelen beeldvormende technieken een belangrijke rol. Dat geldt zowel voor de detectie en karakterisering van leverlaesies, als voor de detectie van metastasen buiten de lever. Echografie, computer tomografie (CT), magnetic resonance imaging (MRI) en positron emission tomografie met FDG (FDG-PET) zijn de beeldvormende technieken van keuze.^{25 26 27 28 29 30 31 32 33} Ook laparoscopie in combinatie met echografie kan een rol spelen bij de diagnostische work-up.^{34 35 36 37}

Aanleiding

Diagnostiek

Er bestaat veel discussie over de plaats van CT, MRI en/of FDG-PET bij de detectie van levermetastasen. De discussie wordt beïnvloed door de continue ontwikkelingen, zoals de introductie van multispiraal CT en MRI contrastmiddelen, en onzekerheid over de diagnostische (meer)waarde van deze modaliteiten.^{29 30 31}

De plaats van FDG-PET wordt op dit moment in een prospectieve studie onderzocht. De verwachting is dat FDG-PET een belangrijke rol zal spelen bij het vinden van onverwachte extrahepatische afwijkingen bij patiënten die op basis van CT lever, CT thorax of X-thorax resectabel worden geacht.

Over de plaats van CT thorax i.p.v. X-thorax bij de detectie van longmetastasen is er geen duidelijkheid. In een aantal ziekenhuizen wordt CT thorax namelijk als standaard onderzoek toegepast in plaats van X-thorax. CT thorax blijkt sensitiever te zijn dan X-thorax voor de detectie van longmetastasen, maar levert ook veel fout positieven op, die consequenties zouden kunnen hebben voor het beleid.^{38 39 40}

De rol van diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is ook niet eenduidig. Diagnostische laparoscopie wordt in principe uitgevoerd om patiënten een nodeloze laparotomie te besparen. Het is echter zo dat bij patiënten die op basis van beeldvormend onderzoek potentieel resectabel lijken, de prevalentie van extrahepatische afwijkingen laag is en daardoor de waarde van diagnostische laparoscopie beperkt.^{34 35 36 37}

Bij patiënten die in aanmerking komen voor resectie, worden geen cytologische/histologische puncties verricht. Bij patiënten die op beeldvorming irresectabel blijken te zijn, wordt de veronderstelde diagnose levermetastasen over het algemeen wel door middel van punctie bevestigd, met als consequentie het mogelijk ontwikkelen van entmetastasen. Het is echter niet duidelijk hoe groot het probleem van entmetastasen is.¹²⁶

Behandeling

Er zijn meerdere factoren die een rol spelen bij de bepaling van de resectabiliteit: het aantal metastasen en

hun omvang, de functie van de restlever, conditie van de patiënt en extrahepatische metastasen. Er is echter een trend te bespeuren naar een meer agressieve benadering bij bilobaire metastasen, bij beperkte extrahepatische metastasering en bij krappe marges. Ook over de combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante chemotherapie en de timing van resectie van synchrone levermetastasen zijn er geen duidelijkheden.

Door de introductie van nieuwe behandelingstechnieken zoals ablatie, selectieve porta embolisatie, geïsoleerde leverperfusie en regionale chemotherapie zijn er veel onduidelijkheden over de toepassing van deze behandelingstechnieken in Nederland.^{6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20} Over de RFA zijn er vooral twijfels over de uitgebreidheid van de toepassing, het indicatiegebied en de resultaten (mortaliteit, complicaties, hoge recidiefpercentage) in Nederland. Ook ontbreken er eenduidige richtlijnen hieromtrent. Geïsoleerde leverperfusie wordt alleen in onderzoeksverband in het Leids Universitair Medisch Centrum en Erasmus Medisch Centrum Rotterdam uitgevoerd. Er zijn echter nog veel beperkingen van deze behandeling, in het bijzonder het frequente voorkomen van complicaties.

Patiënten die potentieel resectabel zijn, maar een te kleine restlever hebben en dus een risico lopen op post-operatief leverfalen, kunnen in aanmerking komen voor selectieve porta embolisatie. Door porta embolisatie van het aangedane leverparenchym kan het resterende leverparenchym hypertrofieren, waardoor een in eerste instantie te kleine restlever tot voldoende volume kan uitgroeien. Er bestaan echter twijfels over de indicatiestelling, complicaties en lange termijn effecten van vena porta embolisatie.

Doel

Het doel van deze richtlijn is de wetenschappelijke stand van zaken samen te vatten betreffende de diagnostiek en de behandeling van patiënten met verdenking op levermetastasen tijdens en na behandeling van de primaire colorectale tumor en op basis hiervan aanbevelingen te formuleren voor de praktijk.

Op deze manier wordt een leidraad (optimale strategie voor diagnostiek en behandeling) gegeven aan de medische specialisten betrokken bij de diagnostiek en behandeling van deze patiënten.

Samenstelling werkgroep

De werkgroep is samengesteld uit vertegenwoordigers gemandateerd door de bij dit onderwerp betrokken wetenschappelijke verenigingen: Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR), Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), Nederlandse Vereniging van Chirurgische Oncologie (NVCO), Nederlandse Vereniging van Gastrointestinale Chirurgie (NVGIC), Genootschap van Maag-, Darm en Leverartsen (NG-MDL) en de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie (NVMO).

Zie ook [bijlage 1](#)

Werkwijze werkgroep

Inventarisatie

Om inzicht te krijgen in de mate van variatie in diagnostische en therapeutische strategieën binnen ziekenhuizen en oncologische commissies/werkgroepen, is een enquête verricht. Deze enquête diende ook om factoren te identificeren die de implementatie van de te ontwikkelen richtlijn in de weg zouden kunnen staan. Vanwege de complexiteit van het onderwerp, werd deze enquête in 3 delen opgesplitst:

1. Diagnostiek (zie [bijlage 2](#)): inventarisatie van de work-up van patiënten met synchrone en metachrone levermetastasen, de technische uitvoering van de gebruikte beeldvormende technieken en de overwegingen die ten grondslag lagen aan de keuze voor een specifieke beeldvormende techniek.
2. Behandeling (zie [bijlage 3](#)): inventarisatie van de beschikbaarheid en details van chirurgische technieken, ablatie technieken, geïsoleerde leverperfusie, porta embolisatie en chemotherapie en op welke basis keuzes werden gemaakt.
3. Algemeen (zie [bijlage 4](#)): in dit deel werd gevraagd naar het aantal patiënten, beleidsbepaling, aanwezigheid bestaande richtlijnen, interesse voor richtlijnen, besprekingen en wetenschappelijke onderzoek.

De vragenlijsten werden in november 2002 opgestuurd naar alle voorzitters van Nederlandse oncologie commissies met daarbij de suggestie om het diagnostisch deel door een diagnost (radioloog of nucleaire geneeskundige) met interesse voor dit onderwerp in te laten invullen, het deel over behandeling door een primaire behandelaar (chirurg, medisch oncoloog, radioloog of maag-darm-leverarts) met affiniteit voor dit probleem en het derde, algemene deel door de voorzitter van de oncologische commissie/werkgroep of een persoon met vergelijkbare verantwoordelijkheid.

In totaal werden 107 enquêtes opgestuurd. De enquête werd vooraf telefonisch aangekondigd en bij

non-responders werd contact opgenomen. De enquêtes werden verzameld tot mei 2004. De resultaten van de enquêtes worden meegenomen in de overige overwegingen (zie conclusies en aanbevelingen).

Wetenschappelijke onderbouwing

Wetenschappelijke onderbouwing voor de richtlijn werd gezocht voor de deelgebieden diagnostiek (inclusief diagnostische laparoscopie) en therapie (chirurgie, ablatie, geïsoleerde leverperfusie, porta embolisatie en chemotherapie).

Voor diagnostiek zie [bijlage 9](#).

Voor behandeling zie [bijlage 10](#).

Voor conclusies en aanbevelingen zie [bijlage 11](#).

Beschrijving van het implementatie traject

1. Eerste stap in de implementatie was het bekend maken van de ontwikkeling van deze richtlijn aan alle ziekenhuizen in Nederland. Deze bekendmaking werd verstuurd in het kader van de enquête naar de huidige stand van zaken in Nederland bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen. De gegevens uit de enquête met betrekking tot de huidige routine en eventuele belemmeringen voor implementatie werden meegenomen bij de ontwikkeling van de conceptrichtlijn.
2. Tweede stap betrof de bekendmaking van de conceptrichtlijn aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen. De conceptrichtlijn is aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen en de vereniging van integrale kankercentra aangeboden en door deze verenigingen zo nodig van commentaar voorzien. Tevens is de richtlijn bij een aantal verenigingen gepresenteerd (Radiologendagen en de regionale refereeravond van Nucleaire Geneeskunde). Op grond van het verkregen commentaar is de richtlijn aangepast.
3. Door middel van publicatie van de richtlijn en presentaties (Orde van Medische Specialisten en Vereniging van Integrale Kankercentra) zullen de medische specialisten op de hoogte worden gebracht van de richtlijn.
4. De werkgroep zal trachten een multidisciplinair symposium te organiseren.
5. Een jaar na publicatie van de richtlijn zal de implementatie worden gemeten middels een nieuwe enquête (advies).

De samenvatting van de richtlijn is te raadplegen in het hoofdstuk [samenvatting](#).

Screening

Literatuurbespreking:

De waarde van screening op levermetastasen bij patiënten met colorectaal carcinoom staat ter discussie. Uit een aantal meta-analyses [42](#) [43](#) [44](#) [45](#) blijkt dat intensieve follow-up gepaard ging met betere overleving dan geen/minder intensieve follow-up (FU). Bij intensieve FU zullen naar verwachting patiënten in een stadium worden geïdentificeerd, waarbij in opzet curatieve behandeling nog mogelijk is, met als resultaat een hogere overleving.

Er is echter geen eenduidige literatuur over de kosteneffectiviteit van intensieve follow-up. Er zijn een aantal studies waaruit blijkt dat intensieve FU niet kosteneffectief is en andere studies waaruit blijkt dat intensieve FU wel kosteneffectief is. [46](#) [47](#) [48](#) [49](#) Gezien het verschil in follow-up programma's, demografie, tarieven, kosten en beschikbaarheid van gezondheidszorg evenals de variatie in klinisch praktijk, zijn deze buitenlandse gegevens niet extrapolbaar naar de Nederlandse situatie.

Conclusies:

Bij adequate en frequente screening zal naar verwachting een winst in termen van overleving te behalen zijn. De werkgroep stelt voor om CEA te gebruiken als marker, indien het CEA verhoogd was ten tijde van de detectie van de primaire tumor. Daarnaast wordt geregeld beeldvormend onderzoek geadviseerd: tweemaal per jaar echografie.

Niveau: 4.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Naast anamnese en laboratorium onderzoek (CEA) spelen beeldvormende technieken zoals echografie, CT, MRI en FDG-PET een rol bij de detectie en karakterisering van leverlaesies en bij het bepalen van de resectabiliteit. Belangrijkste criteria voor resectie zijn: restvolume, aantal en grootte van laesies, locaties (bilobair), marge (relatie tot vaatstructuren) en extrahepatische haarden (lymfeklieren/long) (zie addendum (zie [bijlage 12](#))).

Stand van zaken in Nederland

Uit de enquête gehouden tussen november 2002 en mei 2004 blijkt dat echografie en CT aanwezig was in alle responderende ziekenhuizen (73), MRI en FDG-PET in respectievelijk 71 en 11 ziekenhuizen.

Synchrone levermetastasen: levermetastasen, gediagnosticeerd ten tijde van de behandeling van de primaire colorectale tumor, worden meestal niet gelijk met de primaire tumor behandeld en dan vindt er over het algemeen ook geen uitgebreid beeldvormend onderzoek plaats. In 71 (97%) ziekenhuizen vond diagnostische screening op eventuele aanwezigheid van synchrone levermetastasen plaats; in 69 ziekenhuizen door middel van echografie (incidenteel CT) en in 2 ziekenhuizen altijd door middel van CT.

Metachrone levermetastasen: bij patiënten met metachrone levermetastasen wordt over het algemeen wel uitgebreide diagnostiek verricht. Als initieel onderzoek vooral echografie of CT en als aanvullend beeldvormend onderzoek CT, MRI en/of FDG-PET. In 14 ziekenhuizen vond als initieel onderzoek alleen echografie plaats, in 2 alleen CT en in 57 zowel echografie als CT (voornamelijk echografie). Als aanvullend onderzoek werd CT toegepast in 71 en MRI in 38 ziekenhuizen. FDG-PET werd door 22 ziekenhuizen als aanvullend onderzoek toegepast (ook elders aangevraagd).

Er bestaat ook de mogelijkheid om de getrapte diagnostiek zoals hierboven beschreven geheel binnen één beeldvormend onderzoek te vervatten: in 33 ziekenhuizen vond □alles in één□ onderzoek plaats, dit gebeurde echter incidenteel en voornamelijk door middel van CT.

Bij sommige patiënten blijft de diagnostiek niet beperkt tot een non-invasief beeldvormend onderzoek, maar wordt uitgebreid met een minimale invasief onderzoek. In 14 ziekenhuizen werd incidenteel gebruik gemaakt van diagnostische laparoscopie en in 67 ziekenhuizen vond incidenteel ook punctie onder geleiding van echografie en/of CT plaats.

Variatie in US, CT, MRI en FDG-PET technieken:

Naast de variatie in gebruik van beeldvormende onderzoeken is er ook een sterke variatie in de uitvoering van deze onderzoeken. Hierna worden alleen de resultaten van ziekenhuizen weergegeven die de vragen over het betreffende onderdeel volledig hebben ingevuld.

Echografie (n=62): in alle ziekenhuizen werd gebruik gemaakt van een convexe transducer (frequentie 2-12 MHz). Het gebruik van een additioneel lineaire transducer, voor de gedetailleerde visualisatie van het oppervlakkige deel van de lever, was beperkt tot 7 ziekenhuizen. Harmonic imaging; echografie met □harmonische frequenties□, werd naast standaard echografie toegepast in 43 ziekenhuizen.

CT (n=62): in vrijwel alle ziekenhuizen (57) werd gebruik gemaakt van spiraal CT (37 multislice scanners). Het aantal detectoren van de multislice varieerde van 2 tot 16 (voornamelijk 4). Men maakte voornamelijk gebruik van vier-fasen CT (blanco, arteriële, portale en late fase) (36 ziekenhuizen). De plakdikte varieerde van 1 tot 11 mm (modus: 5 mm) en de hoeveelheid gebruikte jodium per onderzoek van 24 tot 72 gram (modus: 30 gr).

MRI (n=60): de magnetisch veldsterkte van de beschikbare MRI-machines was overwegend 1T (n=23) of 1.5T (n=26). Gadolinium was het meest gebruikte contrastmiddel (n=42). In mindere mate (n=14) werd ook gebruik gemaakt van leverspecifieke contrastmiddelen zoals Endorem® (Dextran-coated Ferumoxide), Resovist® (Ferucarbotran), Teslascan® (Mangafodipir trisodium) en Multihance® (Gadobenate dimeglumine).

FDG-PET (n=7): in 6 centra had men de beschikking over een dedicated full ring scanner. De toegediende dosis Fluoro-2-deoxyglucose (FDG) varieerde (afhankelijk van het systeem en het gewicht van de patiënt) van 150 tot 600 Mbq, de scantijd na injectie varieerde van 30 tot 90 minuten, de beoordeling geschiedde kwalitatief, soms aangevuld met een semi-kwantitatieve maat.

Keuze bepaling: de keuze welke beeldvormende onderzoeken en technieken in te zetten wordt volgens de enquête vooral beïnvloed door de literatuur en de beschikbaarheid van de modaliteiten, in mindere mate door de kosten, mankracht en wachtlijsten.

Samenvatting en conclusie van de enquête

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat in Nederland voor de detectie van synchrone en metachrone

levermetastasen voornamelijk echografie wordt verricht als initieel beeldvormend onderzoek. Echografie wordt toegepast om op een snel beschikbare, niet-invasieve en goedkope wijze patiënten te identificeren die gezien het aantal laesies en lokalisatie van de laesies niet resectabel zijn. Voor aanvullend onderzoek wordt overwegend CT gebruikt, en in mindere mate MRI en FDG-PET. In het kader van deze richtlijn wordt de wetenschappelijke onderbouwing onderzocht voor de keuze tussen de deels competitieve technieken: CT, MRI en FDG-PET. De technische uitvoering van CT en MRI-onderzoeken varieerden sterk. Dit wordt onder andere veroorzaakt door de continue ontwikkelingen zoals de komst van de multislice spiraal CT en leverspecifieke MRI contrastmiddelen.

Uit de evaluatie blijkt verder nog dat in ongeveer 20% van de ziekenhuizen incidenteel laparoscopie uitgevoerd wordt voor een definitieve diagnose. Daarom wordt getracht om ook dit onderwerp wetenschappelijk te onderbouwen.

Begripsdefinities: laesie detectie en karakterisering.

In de lever komen naast metastasen ook frequent goedaardige laesies voor, waarvan cysten, hemangiomen, focale nodulaire hyperplasie (FNH) en adenomen de meest frequente zijn. Gevoeligheid voor laesiedetectie; i.e. sensitiviteit, dient dan

Detectie

Aanbevelingen:

Er zijn drie belangrijke momenten waarop beeldvorming een rol speelt in de work-up:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van lever metastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

Detectie levermetastasen

- Ten tijde van resectie van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor een goede uitgangssituatie een spiraal CT of MRI van de lever te verrichten. Dit heeft enerzijds tot doel om leverlaesies (goedaardige vs. metastasen) te detecteren en te karakteriseren en anderzijds om het aanvullend beleid te bepalen, te weten wel of geen adjuvante chemotherapie. Bij twijfel over aanwezigheid of aard van leverlaesies dient het onderzoek herhaald te worden na 3 maanden.
- In de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor, wordt voorgesteld om CEA te gebruiken als marker, indien ten tijde van de primaire tumor het CEA verhoogd was. Voor het aantonen van levermetastasen, kan beeldvorming beperkt blijven tot echografie, als de lever als geheel echografisch goed te beoordelen is (zie addenda).
- Als de lever echografisch niet goed te beoordelen is (zie addendum), of als CEA verhoging niet te verklaren valt, of als resectabiliteit niet kan worden vastgesteld, dient er aanvullend onderzoek (spiraal CT of MRI) verricht te worden. Dit ter beoordeling van de aanwezigheid en resectabiliteit van de levermetastasen. De keuze tussen spiraal CT met voldoende intraveneus contrastmiddel (> 45 gr Jodium) en MRI met contrastmiddel (Gd of SPIO), hangt vooral af van de lokale structuur zoals kosten, beschikbaarheid en expertise (zie addenda voor aanbevolen technieken).
- Voor FDG-PET als primair diagnostisch modaliteit bij de detectie van levermetastasen is er op dit moment geen plaats. Echter als er twijfels zijn over de aard van de laesies op CT of MRI onderzoeken, kan overwogen worden om een additioneel FDG-PET onderzoek te verrichten.

Literatuurbespreking:

CT, MRI en/of FDG-PET:

Er werden alleen studies geselecteerd, waarin data beschikbaar waren voor de detectie van colorectale levermetastasen. Data in onderzochte studies werden echter niet eenvormig gerapporteerd (zowel per patiënt als per laesie). De werkgroep heeft gekozen om alleen de resultaten op laesiebasis per beeldvormende techniek weer te geven⁵¹. Het beleid bij patiënten met levermetastasen hangt niet alleen af van het onderscheid tussen patiënt met levermetastasen en patiënten zonder levermetastasen, maar vooral van het aantal, grootte en de locatie van de levermetastasen. Alleen de sensitiviteitswaarden

worden hier gerapporteerd (terecht positieve levermetastasen/aantal levermetastasen). De fout-positieven worden hier niet gerapporteerd, omdat zowel studies met alleen colorectale levermetastasen als studies met ook andere afwijkingen zijn geëvalueerd, waardoor verschillende definities voor fout-positieven worden weergegeven in de studies.

CT

Aangezien de meeste ziekenhuizen over een spiraal CT beschikken, wordt er gekozen om alleen datasets waarin spiraal CT werden geëvalueerd te analyseren.^{131 37 132 133 28 134 30 31 32 29 27 135 136 33} In deze datasets werden verschillende aspecten bestudeerd, waaronder de relatie tussen laesiedetectie enerzijds, en grootte van laesies, de relatieve waarde van de verschillende fasen, de hoeveelheid gebruikte contrastmiddel en de invloed van dunne collimatie anderzijds. Er bleek sprake van een duidelijke heterogeniteit in de uitvoering van de CT onderzoeken.

Plakdikte CT

De introductie van multislice spiraal scanners heeft het mogelijk gemaakt routinematig dunnere collimatie (maat voor plakdikte) toe te passen. Op theoretische gronden is hiermee een betere detectie van kleinere laesies te verwachten door het hogere ruimtelijk oplossend vermogen. Uit de gepoolde data bleek echter geen verschil in detectie van het aantal laesies bij een plakdikte 5 mm in vergelijking met een plakdikte > 5 mm (tabel 1). Deze bevindingen zijn mogelijk te verklaren door het beperkte aantal studies waarbij een plakdikte van 5 mm werd toegepast.

Contrastmiddel en Fasen CT

spiraal CT wordt uitgevoerd na contrasttoediening en altijd tijdens een of meer fasen van de aankleuring van de lever. Hoewel meerdere combinaties van fasen mogelijk zijn, wordt met name de zogenaamde portale fase toegepast. Hoewel in enkele individuele vergelijkende studies wel een significant hogere sensitiviteit blijkt bij het gebruik van bijvoorbeeld de combinatie van portale en arteriële fasen (75% vs. 69% $p < 0.05$)³¹, werd dit niet bevestigd door de gepoolde data (tabel 2). Een betere detectie van laesies wordt ook verwacht bij een grotere hoeveelheid contrastmiddel. In de studies werd een range van 30 gr tot 70 gr Jodium toegediend. Bij een cutt-off van 45 gr, blijkt er echter geen verschil in sensitiviteit te zijn tussen CT met ≤ 45 gr Jodium en CT met > 45 gr Jodium.

MRI

MRI is een techniek in voortdurende ontwikkeling, zeker ook ten aanzien van MRI van de lever.^{131 132 29 27 137 138 139 130 140 141 142 143 144 145 146 147} Subgroep analyses werden uitgevoerd voor het gebruik van contrastmiddel (geen contrastmiddel, Gadolinium, of leverspecifiek contrastmiddel [superparamagnetische ijzer-oxides SPIO]) bij een veldsterkte van 1.5T (de meeste ziekenhuizen beschikken over een 1.5 T MRI). De sensitiviteitswaarden van MRI met Gd ($p = 0.0186$) en met SPIO ($p < 0.001$) zijn significant hoger dan die van MRI zonder contrastmiddel.

MRI vs. CT

Bij het vergelijken van de CT subgroepen (plakdikte 5 mm, plakdikte > 5 mm, ≤ 45 gr Jodium, > 45 gram Jodium, arterieel en portale fase, portale fase) en MRI subgroepen (zonder contrastmiddel, met Gadolinium, met SPIO), bleek de sensitiviteitswaarden van MRI met Gadolinium ($p = .02$) en met SPIO ($p < .0001$) significant hoger te zijn dan die van spiraal CT met ≤ 45 gram Jodium.

FDG-PET

Er zijn relatief weinig studies met betrekking tot de detectie van levermetastasen met FDG-PET.^{28 33 148 149 26 150 151 152} FDG-PET blijkt ook een sensitieve techniek voor het aantonen van levermetastasen, weliswaar in geselecteerde groepen patiënten of met een lang interval (meer dan 4 week) tussen CT en FDG-PET.

Tabel 1. Sensitiviteitswaarden per modaliteit en per subgroep

Imaging	Subgroepen	Sensitiviteit (95%CI)
Spiraal CT	Totaal	63.8% (54.4, 72.2)
	Plakdikte 5 mm	68.2% (50.5, 81.9)
	Plakdikte > 5 mm	69.1% (59.8, 77.1)
	≤ 45 gr Jodium	61.4% (43.5, 76.6)
	> 45 gram Jodium	64.0% (55.1, 72.0)
	Arterieel en portale fase	65.7% (56.8, 73.7)

	Portale fase	71.4% (57.7, 82.1)
MRI 1.0T	Totaal	66.1% (65.9, 66.3)
MRI 1.5 T	Totaal	64.4%(57.8, 70.5)
	MRI zonder contrastmiddel	59.8%(49.0, 69.7)
	MRI met Gadolinium	78.2% (63.0, 88.3)*
	MRI met SPIO	73.2% (62.3, 81.9)*
FDG-PET		75.9% (61.1, 86.3)

* Significant hoger vergeleken met MRI zonder contrastmiddel en Spiraal CT met ≤ 45 gr Jodium. Data van studies waarin informatie over de grootte van laesies worden weergegeven

Grootte van laesies

Een aantal studies gaven expliciet informatie over de grootte van laesies.^{131 136 33 139 130 141 143} Voor laesies tot 1 cm hebben alle imaging modaliteiten lage sensitiviteitswaarden (tabel 2). Echter voor laesies groter dan 1 cm, blijkt dat de sensitiviteit van MRI met SPIO significant hoger was dan die van spiraal CT, MRI zonder contrastmiddel en MRI met Gadolinium, echter de klinische relevantie hangt niet alleen af van laesies groter dan 1 cm. Literatuur over de waarde van andere leverspecifieke contrastmiddelen (Mn-DPDP) was te gering om een zinvolle analyse uit te voeren.

Tabel 2. Sensitiviteitswaarden voor spiraal CT en MRI op basis van grootte

Laesie grootte	Modaliteit	Sensitiviteit (95%CI)
< 1 cm	Spiraal CT	25.3% (15.9, 37.6)
	MRI zonder contrastmiddel	12.6% (8.0, 17.5),
	MRI met Gadolinium	11.6% (9.5, 14.2)
	MRI met SPIO	29.3% (18.2-43.6)
≥ 1 cm	Spiraal CT	74.3% (66.5, 80.9),
	MRI zonder contrastmiddel	65.7% (56.4, 73.9)
	MRI met Gadolinium	68.8% (61.9, 75.0)
	MRI met SPIO	90.2% (87.5, 92.4) *

* Significant hoger vergeleken met MRI zonder contrastmiddel, MRI met Gadolinium en Spiraal CT

CTAP

Het is bekend dat CTAP een sensitieve techniek is voor de detectie van levermetastasen, echter met veel fout positieven. In recentere studies waarin de rol van deze techniek wordt geëvalueerd en vergeleken met up-to-date imaging modaliteiten zoals MRI met SPIO, blijkt er geen toegevoegde waarde ten aanzien van de sensitiviteit^{153 154 155} te bestaan, echter het aantal fout positieven (karakterisatie probleem) blijkt significant hoger te zijn.

CTAP in combinatie met Computer Tomografie Hepato Arteriogram (CTHA) kan een bijdrage leveren aan de karakterisatie van leverhaarden waardoor het aantal fout positieven kan dalen.^{156 157 158 159} Echter zowel CTAP en CTHA blijken erg afhankelijk te zijn van expertise en door het gebrek aan expertise in Nederland en mede door de invasiviteit van deze technieken, zal de toepassing hiervan dan beperkt blijven in centra waar men veel ervaring heeft met deze technieken.

Conclusies:

Voor de detectie van levermetastasen blijkt MRI met Gadolinium of SPIO even sensitief te zijn als spiraal CT met >45 gram Jodium.

Niveau: 1 (Bipat S 2005).⁵¹

FDG-PET blijkt een sensitieve techniek voor het aantonen van levermetastasen, in geselecteerde groepen patiënten of met een lang interval (meer dan 4 week) tussen CT en FDG-PET.

Niveau: 1 (Bipat S 2005).⁵¹

Overwegingen:

- Er is een tendens om, ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de primaire colorectale tumor, echografische diagnostiek van de lever te vervangen door CT of MRI ten einde een gedetailleerde uitgangssituatie te hebben voor de verdere follow-up.
- In de follow-up periode wordt doorgaans CEA als marker gebruikt, indien ten tijde van de primaire tumor CEA verhoogd was. Echografie wordt veelal als initieel beeldvormend onderzoek gebruikt;

en voor de routine follow-up blijken CT en MRI geen meerwaarde te hebben vergeleken met echografie.⁵⁰

- Als aanvullend onderzoek wordt overwegend spiraal CT vervaardigd, in mindere mate MRI. Bij de keuze tussen spiraal CT of MRI zal vooral de beschikbaarheid, kosten en lokale expertise een belangrijke rol spelen.
- FDG-PET wordt in de praktijk ook als aanvullend onderzoek gebruikt als na spiraal CT of MRI twijfels over aard van de laesies blijft bestaan.

Extrahepatische afwijkingen

Aanbevelingen:

Er zijn drie belangrijke momenten waarop beeldvorming een rol speelt in de work-up:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van lever metastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

- Ten tijde van de behandeling van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor het aantonen van longhaarden de beeldvormende diagnostiek te beperken tot een X-thorax, gezien de lage prevalentie van longmetastasen.
- In de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor, wordt uit praktische overwegingen geadviseerd om ten tijde van de CT-lever, aansluitend de gehele buik in beeld te brengen.
- Voor het aantonen van longhaarden kan worden overwogen om een CT thorax in plaats van X-thorax te verrichten. Als CT thorax wordt overwogen voor het aantonen van longhaarden in plaats van X-thorax, dient opgemerkt te worden dat CT thorax weliswaar sensitiever is dan X thorax, maar meer fout- positieven oplevert.
- Voor het aantonen van extrahepatische ziekte kan ook overwogen worden om een FDG-PET te verrichten bij die patiënten die op basis van CT Thorax en CT abdomen resectabel lijken. Er dient opgemerkt te worden dat dit gebaseerd is op de voorlopige resultaten van de POLEM studie. Zodra de definitieve resultaten van de POLEM studie bekend zijn, zal de werkgroep de richtlijnen aan te passen.

Literatuurbespreking:

CT abdomen

In de praktijk wordt doorgaans, aansluitend aan CT van de lever, de rest van de buik in beeld gebracht voor de detectie van extrahepatische afwijkingen. Er zijn echter geen studies waarin de additionele waarde van CT abdomen voor detectie van extrahepatische afwijkingen wordt geëvalueerd.

CT thorax

Ook wordt ten tijde van de CT van de lever vaak een CT thorax vervaardigd voor de detectie van longafwijkingen. Het is echter niet duidelijk of CT thorax meerwaarde heeft vergeleken met X-thorax. Er zijn geen studies waarin X-thorax en CT thorax met elkaar worden vergeleken in een populatie met colorectale levermetastasen. Wel zijn er twee studies met 302 patiënten met een negatieve X-thorax die een vervolg CT thorax kregen. Eenenzeventig patiënten hadden een positieve CT scan; 13 patiënten hadden longmetastasen, 1 patiënt een longcarcinoom en de andere 57 waren fout-positieven.^{52 53} De prevalentie van longafwijkingen bij patiënten die potentieel resectabel lijken, is ook laag.

FDG-PET

Op het moment van het formuleren van deze richtlijn is er een multicenter gerandomiseerde prospectieve studie gaande (POLEM studie), welke de additionele waarde van FDG-PET evalueert bij detectie van extrahepatische ziekte bij patiënten die in aanmerking komen voor resectie op basis van spiraal CT

abdomen/lever en CT thorax. De bevindingen uit deze studie zullen pas na het gereedkomen van deze richtlijn ter beschikking komen. Uit de voorlopige resultaten van de lopende studie blijkt, dat door toevoeging van FDG-PET het aantal onnodige laparotomieën (open-dicht procedures) ten gevolge van extrahepatische afwijkingen vermindert. Dezelfde groep heeft ook een meta-analyse uitgevoerd naar de diagnostische waarde van FDG-PET bij detectie van extrahepatische afwijkingen. Uit deze meta-analyse blijkt dat FDG-PET een additionele waarde heeft in de diagnostische work-up van patiënten met colorectale levermetastasen; m.n. voor het uitsluiten of detecteren van extrahepatische afwijkingen met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 91.5% en 95.4%.⁵⁴

Conclusies:

De additionele waarde van CT van de rest van de buik, aansluitend aan de CT lever, voor extrahepatische afwijkingen is niet onderzocht.

Bij patiënten met een negatieve X-thorax, blijkt de additionele waarde van CT thorax beperkt te zijn.

Niveau: 3 Kronawitter U 1999⁵², Povoski SP 1998⁵³

Uit een meta-analyse blijkt dat FDG-PET een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor het aantonen van extrahepatische afwijkingen.

Niveau: 1 Wiering B 2005⁵⁴

Overwegingen:

De prevalentie van extrahepatische afwijkingen (longhaarden en lymfeklieren) bij patiënten die op basis van uitgebreid beeldvormend onderzoek resectabel lijken, is laag. De additionele waarde van CT buik, CT thorax en FDG-PET zal dan ook beperkt zijn.

- Echter vanwege praktische overwegingen wordt ten tijde van de CT lever, aansluitend aan de CT lever, de rest van de buik (CT abdomen) en de thorax (CT thorax) vaak in beeld gebracht. Er dient opgemerkt te worden dat CT thorax veel fout-positieven oplevert.
- FDG-PET wordt in de praktijk alleen als aanvullend onderzoek verricht bij patiënten die op basis van uitgebreid beeldvormend onderzoek resectabel blijken te zijn om extrahepatische afwijkingen uit te sluiten. Op dit moment wordt er in de POLEM studie geëvalueerd wat de meerwaarde van FDG-PET is, ook in termen van kosteneffectiviteit t.o.v. bestaande strategieën. Uit voorlopige resultaten blijkt dat door toevoeging van FDG-PET het aantal onnodige laparotomieën (open-dicht operaties) ten gevolge van extrahepatische afwijkingen kan worden vermindert.

PET-CT

Aanbevelingen:

Indien men beschikt over PET-CT scanners en als er voldoende expertise aanwezig is, kan de voorkeur worden gegeven aan de toepassing van deze techniek in plaats van de eerder genoemde modaliteiten voor het bepalen van de resectabiliteit (detectie van levermetastasen en extrahepatische afwijkingen).

Literatuurbespreking:

Ondanks beperkt aantal studies, blijkt PET-CT een veelbelovende techniek op het gebied van imaging van tumoren te zijn. Door de combinatie van anatomie en functie, wordt zowel een hogere sensitiviteit alsook een hogere specificiteit verkregen.¹⁶⁰

Een aantal studies laat zien dat PET-CT een belangrijke rol heeft in de detectie van zowel levermetastasen, extrahepatische afwijkingen als lokaal recidief bij patienten met colorectale tumor in het verleden ^{55 56} met accuratesse tot 98%.

In een prospectieve studie van Selzner et al⁵⁷ met 76 patienten verdacht voor colorectale levermetastasen, waren de sensitiviteit en specificiteit van PET-CT voor de detectie van levermetastasen respectievelijk 91% (60/66) en 90% (9/10). De sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van levermetastasen waren respectievelijk 95% en 70%. Voor de detectie van extrahepatische afwijkingen was de sensitiviteit van PET-CT significant hoger vergeleken met CT: respectievelijk 89% (32/36) en 64% (23/36) (p=0.02). De specificiteitswaarden waren vergelijkbaar 98% (39/40) en 95% (38/40). Ook voor lokaal recidief was de

sensitiviteit van PET-CT hoger vergeleken met CT, respectievelijk 93% (14/15) en 8/15 (53%) ($p=0.03$). De specificiteitswaarden waren vergelijkbaar, respectievelijk 98% (60/66) en 98% (60/66).

Conclusies:

PET-CT blijkt een sensitieve en specifieke techniek te zijn voor de detectie van levermetastasen, extrahepatische afwijkingen en lokaal recidief bij patienten die in het verleden een colorectale tumor hadden.

Niveau: 3 Selzner M 2004⁵⁷, Kim JH 2005⁵⁶, Kamel IR 2004⁵⁵

Overwegingen:

Er is een sterke toename van de beschikbaarheid van PET-CT scanners en ook een sterke tendens in de praktijk om deze techniek toe te passen voor de afbeelding van de lever. Er zijn echter nog geen data over kosteneffectiviteit en ook geen optimale protocollen.

Diagnostische laparoscopie

Aanbevelingen:

Er zijn drie belangrijke momenten waarop beeldvorming een rol speelt in de work-up:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van lever metastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

Voor diagnostische laparoscopie is er op dit moment geen plaats in de routinepraktijk, gezien de lage prevalentie van kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen en van extrahepatische afwijkingen en het doorgaans ontbreken van beleidsconsequenties in combinatie met de invasiviteit van diagnostische laparoscopie.

Literatuurbespreking:

Diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is een techniek die ook toegepast kan worden voor de diagnostiek van extrahepatische afwijkingen en kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen. Vanwege de benodigde extra opname en narcose wordt deze techniek alleen incidenteel als aanvullend onderzoek toegepast. Om deze reden is geen uitgebreid literatuuronderzoek verricht naar de diagnostische waarde van diagnostische laparoscopie.

Uit een aantal studies blijkt dat diagnostische laparoscopie de selectie van resectabele patienten optimaliseert en daardoor onnodige laparotomieën voorkomt. Echter, in de meeste studies heeft de preoperatieve work-up plaatsgevonden door middel van conventionele imaging ^{37 34 161 36 162 163} of betreft het retrospectieve studies¹²⁶ of zijn patienten met ook andere aandoeningen dan colorectale levermetastasen geïnccludeerd.¹⁶⁴

Uit twee recente prospectieve onderzoeken ^{58 59} met een uitgebreide preoperatieve work-up (spiraal CT en MRI) lijkt de toegevoegde waarde van laparoscopische diagnostiek bij colorectale levermetastasen beperkt te zijn. In de studie van Angelica et al blijkt dat in 20% van de patienten laparotomie wordt voorkomen, maar de laagste opbrengst was voor colorectale levermetastasen ($\pm 10\%$) en ook in de studie van Jarnagin et al was de opbrengst voor deze groep patienten beperkt tot 13%.

Conclusies:

Na uitgebreide beeldvorming blijkt de toegevoegde waarde van diagnostische laparoscopie bij colorectale levermetastasen beperkt te zijn.

Niveau: 3 Jarnagin WR 2001⁵⁹, Angelica M 2003⁵⁸

Overwegingen:

De lage prevalentie van kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen en extrahepatische afwijkingen bij patienten na uitgebreid diagnostiek en het doorgaans ontbreken van beleidsconsequenties van kleine levermetastasen (meeresecceren) tegen de achtergrond van de invasiviteit van de diagnostische laparoscopie beperken de rol van deze techniek in de praktijk.

Volumemeting van de lever

Literatuurbespreking:

Om de vraag te beantwoorden bij welke patiënten het zinvol is om een selectieve vena porta embolisatie uit te voeren dient het volume van de restlever na resectie te worden geschat. Dit gebeurt door middel van volumetrie van de al verkregen diagnostische spiraal CT of MRI data. Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever.

Puncties van irresectabele tumoren

Literatuurbespreking:

Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken, (irresectabele tumoren), wordt over het algemeen getracht om de diagnose door middel van punctie te bevestigen. Bij dergelijke puncties is er echter kans op het ontwikkelen van entmetastasen.⁶⁰ Er zijn veel case-reports in het verleden hierover gerapporteerd. In een recent retrospectieve studie ¹⁶⁵ blijkt dat 10% van de patiënten die een punctie van colorectale levermetastasen ondergingen, entmetastasen ontwikkelden.

Aanvullend onderzoek

Aanbevelingen:

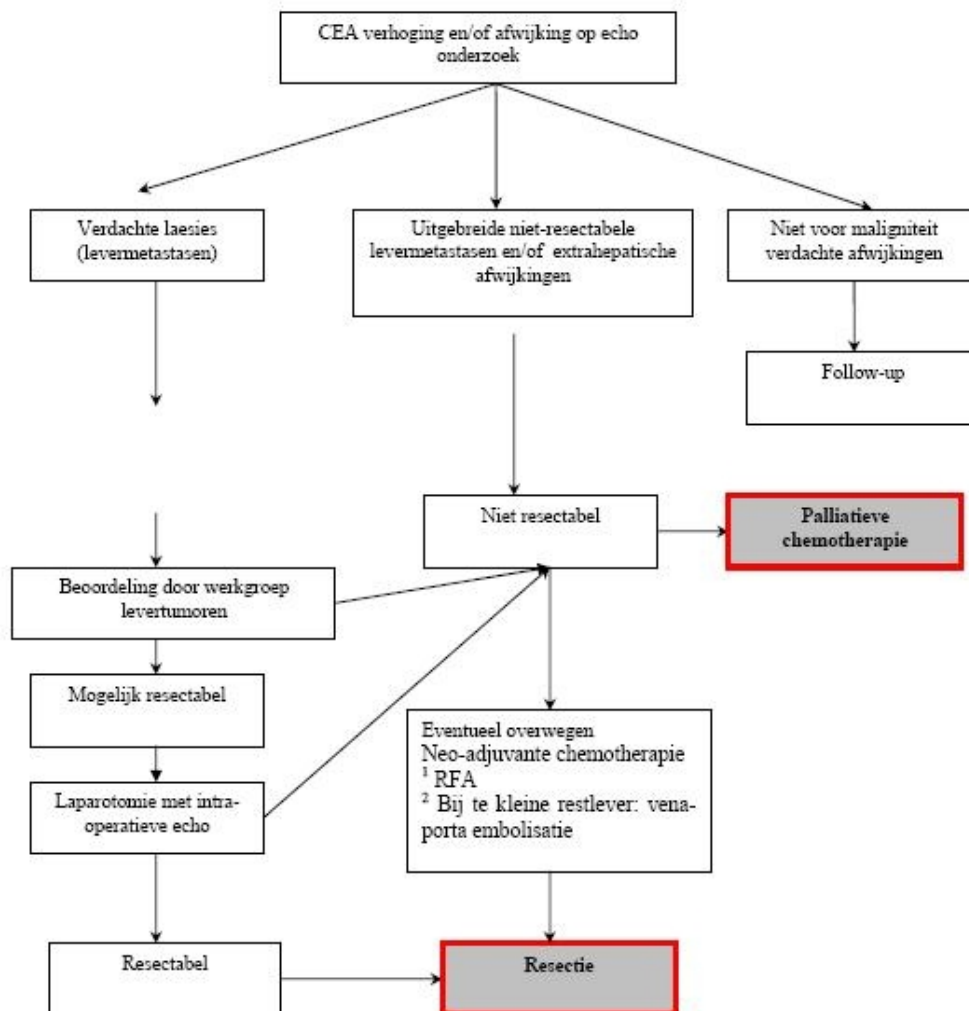
- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt resectabel lijken, dan wordt geen cytologische/ histologische punctie verricht.
- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken, wordt geadviseerd om niet routinematig te punteren voor het bevestigen van de diagnose, gezien de kans op het ontwikkelen van entmetastasen. Er wordt geadviseerd om alleen te punteren, als dit consequenties heeft voor het beleid.
- Indien levermetastase(n) resectabel lijken, dan aanvullende diagnostiek uitvoeren op cardio/pulmonaal gebied t.a.v. conditie patiënt.

Behandeling

Aanbevelingen:

Stroomdiagram als praktische handleiding

Een schematisch overzicht van het diagnostisch- en behandelingsschema.



^{1,2}: zijn experimentele behandelingsstrategieën en de werkgroep adviseert daarom dat deze behandelingsstrategieën bij voorkeur in onderzoeksverband uitgevoerd dienen te worden of in centra waar veel expertise aanwezig is, waar geschikte apparatuur aanwezig is en waar met name documentatie van gegevens plaatsvindt.

..

Chirurgische behandeling

Aanbevelingen:

Er is een enorme variatie in prognostische factoren. Over marges kleiner dan 10 mm bestaat er geen duidelijkheid. Het beleid bij synchrone levermetastasen en extrahepatische afwijkingen (m.n. lymfeklieren in de hilus) is ook niet eenduidig. Er is een enorme variatie in uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische, vena cava reconstructie etc). Duidelijke resultaten over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante chemotherapie ontbreken.

De werkgroep adviseert daarom dat het volgende:

- Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen bij voorkeur uitgevoerd te worden in centra waar veel expertise aanwezig is, waar geschikte apparatuur beschikbaar is en waar ervaring is opgebouwd met intensive care, anesthesie en interventieradiologie op dit vlak.

- Er dient een registratie van resecties plaats te vinden, ook buiten trialverband. Hierdoor is het mogelijk om de indicaties voor en de resultaten van resecties te evalueren en, afhankelijk van de uitkomsten, duidelijke indicaties vast te stellen.

Criteria voor resectabiliteit

- Bij normaal leverparenchym dient, indien er uitgebreide resecties worden overwogen, minimaal 30 procent van de lever over te blijven na resectie (rest volume \geq 30%)
- In centra met veel expertise is er de mogelijkheid om de resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaatstructuren met marges kleiner dan 10 mm. Omdat het echter moeilijk op voorhand de marge te bepalen is, wordt een ruimere marge van 10 mm of meer geadviseerd.
- Er dient extra aandacht te worden besteed aan preoperatieve detectie van extrahepatische afwijkingen. Bij aanwezigheid van een beperkt aantal laesies in de long, kan eerst leverexploratie en resectie plaatsvinden. Na radicale resectie van de levermetastasen kan resectie van de longhaarden volgen. Geadviseerd wordt om drie maanden te wachten alvorens een nieuwe stadiering uit te voeren. Zijn de longafwijkingen gedurende dit interval in aantal toegenomen, dan vervalt de indicatie voor longchirurgie.
- Bij een patiënt met goede algemene conditie op cardio/pulmonaal gebied is een hoge leeftijd, geen reden om af te zien van een leverresectie.

Synchrone vs. metachrone levermetastasen

- Resectie van synchrone metastasen dient overwogen te worden, echter gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen wordt afgeraden, vanwege de kans op postoperatieve complicaties. Met een interval van 2-3 maanden kunnen onnodige resecties worden voorkomen in verband met toegenomen laesies in de lever en extrahepatische afwijkingen.

Reresecties

- Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na een eerdere leverchirurgie, wordt reresectie geadviseerd indien patient voldoet aan alle criteria voor resectabiliteit.

Literatuurbespreking:

Stand van zaken in Nederland

In 2002 werden 107 enquêtes verstuurd naar alle oncologie commissies en 73 werden geretourneerd. Resecties werden uitgevoerd in 30 van de responderende ziekenhuizen, waarbij 25 ziekenhuizen hemi-hepatectomieën uitvoerden, 27 segmentresecties, 23 multisegmentale resecties, 27 wigexcisies en 19 combinaties van resectie en locale ablatie (multiple metastasen).

Het merendeel (86%) van de responders gaf extrahepatische afwijkingen als belangrijkste contra-indicatie voor resectie aan. De leeftijd blijkt in de meeste ziekenhuizen in minder mate een rol te spelen (37%), wel de klinische toestand van de patiënt (95%). Slechts in 33% van de ziekenhuizen werd rekening gehouden met de tijd tussen de detectie van de primaire tumor en detectie van levermetastasen.

Uit de enquête blijkt dat er geen eenduidig beleid aanwezig was over aanvullende behandelingen; neoadjuvante of adjuvante chemotherapie werden vaak in trialverband gegeven, waarbij er veel variatie bestaat binnen de protocollen of schema's. In 19 ziekenhuizen werd bij aanwezigheid van multipole metastasen RFA in combinatie met resectie toegepast.

Wetenschappelijke onderbouwing

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 30 tot 40 procent. Echter slechts 20% van de patiënten met levermetastasen zijn uiteindelijk resectabel met curatieve intentie. [166](#) [167](#) [168](#) [169](#)

Criteria voor resectabiliteit

Mogelijkheid om resectie uit te voeren met behoud van voldoende normaal leverweefsel

De mogelijkheid om resectie van een groot deel van het levervolume uit te voeren, zonder risico op postoperatieve insufficiëntie van de restlever, wordt mede bepaald door de kwaliteit van het parenchym. Bij normaal leverparenchym kan maximaal 70% van het levervolume worden verwijderd zonder gevaar op

postoperatief leverfalen.^{62 61 63} De normale lever heeft een aanzienlijk vermogen tot regeneratie waardoor de levercapaciteit postoperatief zal toenemen. Echter als het te reseceren deel meer dan 70 procent van het functionerend leverweefsel betreft worden de morbiditeit en mortaliteit duidelijk hoger als gevolg van postoperatieve leverinsufficiëntie. Dit houdt in dat indien er uitgebreide resecties worden overwogen waarbij slechts 30 procent van de lever overblijft na resectie, er een combinatiebehandeling moet worden overwogen.

Bij diffuse parenchymafwijkingen zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, is het maximaal te verwijderen volume echter veel beperkter. Ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie, is veel kleiner.⁶⁴

Een van de mogelijkheden om de toekomstige restleverfunctie te vergroten is het uitvoeren van een pre-operatieve selectieve vena porta embolisatie aan de aangedane zijde. Hierdoor wordt hypertrofie geïnduceerd in het contralaterale deel van de lever zodat deze een grotere functionele capaciteit krijgt en de resectie veiliger kan worden verricht.^{61 170} Een van de problemen is dat niet altijd het effect van deze procedure voorspeld kan worden en dat metingen van de werkelijke leverfunctie lastig zijn ([zie hoofdstuk porta embolisatie](#)).

Mogelijkheid tot het verkrijgen van een tumorvrije marge rondom de te verwijderen metastasen (R0-resectie van de levermetastasen).

Voorheen gold dat patiënten met metastasen in beide leverhelften of met meer dan drie metastasen in een leverheft, niet voor resectie in aanmerking kwamen. Deze criteria zijn inmiddels achterhaald en nu vormt het aantal metastasen eigenlijk geen contra-indicatie meer voor resectie, mits een tumorvrije marge rondom de te verwijderen metastasen te verkrijgen is, natuurlijk met behoud van voldoende functionerend leverparenchym.^{171 172 173} Over de marge voor het verkrijgen van R0-resectie zijn er geen duidelijkheden in de literatuur. Over het algemeen wordt een marge van minimaal 10 mm gehanteerd, echter door de technische ontwikkelingen en ervaring van chirurgen is het mogelijk om bij marges van kleiner dan 10 mm te reseceren zonder vitale (vaat) structuren te bedreigen.^{65 66 67} Er zijn echter geen eenduidige resultaten wat betreft ziektevrije en 5-jaarsoverleving.

In een aantal studies worden bij patiënten met marges kleiner dan 10 mm, slechte ziektevrije overleving⁶⁵ en slechte 5-jaars overleving verkregen vergeleken met patiënten met marges van 10 mm of meer.^{66 67} In een recente prospectieve studie⁶⁸ wordt er geen verschil in 5-jaars overleving gezien, maar wel verschil in ziektevrije overleving tussen patiënten met marges kleiner dan 10 en patiënten met marges van 10 mm of meer. Echter in een andere studie⁶⁹, wordt geen verschil in ziektevrije overleving en 5-jaars overleving gezien. Echter, uit diverse studies blijkt de belangrijkste parameter voor ziektevrije en 5-jaars overleving microscopische radicaliteit van de resectie te zijn.^{166 65 66 67 68 174 175 176}

Afwezigheid van extrahepatische tumorgroei (inclusief lymfeklieren).

De aanwezigheid van extrahepatische afwijkingen blijkt een belangrijke contra-indicatie te zijn. Verschillende studies laten zien dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.^{175 176 177 70 71} De algemene trend is dan ook om bij patiënten met extrahepatische afwijkingen geen resecties uit te voeren. Er is echter enige onduidelijkheid over contra-indicatie bij lymfeklieren in de hilus. Uit een recente systematische review blijkt dat de prognoses na resectie van lymfeklieren in de hilus heel slecht is, ondanks radicale resectie van lymfeklieren.⁷² Er zijn echter ook een aantal die suggereren dat lymfeklieren in de hilus geen contra-indicatie hoeven te vormen voor resectie met een 3-jaars en 5-jaars overleving tot 38% en 20%.^{73 74} Tot heden zijn er geen prospectieve studies die dit bevestigen.

Aanwezigheid van een beperkt aantal laesies in de long vormt geen contra-indicatie voor resectie. Een aantal studies laat zien dat radicale resectie van levermetastasen, gevolgd door resectie van longhaarden een overlevingswinst kan geven.^{178 75 179 76 77 78} Indien alle longlaesies radicaal geresecteerd kunnen worden, kan er dus sprake zijn van overlevingswinst.^{75 79}

Fysieke conditie van de patiënt

Twee patiëntkenmerken beschreven in de literatuur belangrijk voor de bepaling van de operabiliteit zijn: leeftijd en lichamelijke conditie.

Om vast te stellen of een patiënt een operatie kan ondergaan, is een preoperatieve evaluatie belangrijk. Zowel de leeftijd als de algemene conditie zullen maatgevend zijn voor risico's op complicaties.¹⁸⁰ Uit een tweetal studies^{80 81} blijkt dat bij patiënten ouder dan 70 jaar, een mediaan survival tot 33 maanden te behalen is en een 5-jaarsoverleving tot 22%. In patiënten zonder risico factoren zoals extrahepatische afwijkingen, CEA niveau > 200 ng/mL en > 3 metastasen word een mediane survival van 42 maanden en een 5-jaars overleving van 36% gehaald. Vergeleken met patiënten jonger dan 70 jaar is de overleving minder⁸⁰ echter nog steeds is er sprake van een signifiante overleving (5-jaarsoverleving tot 22%).

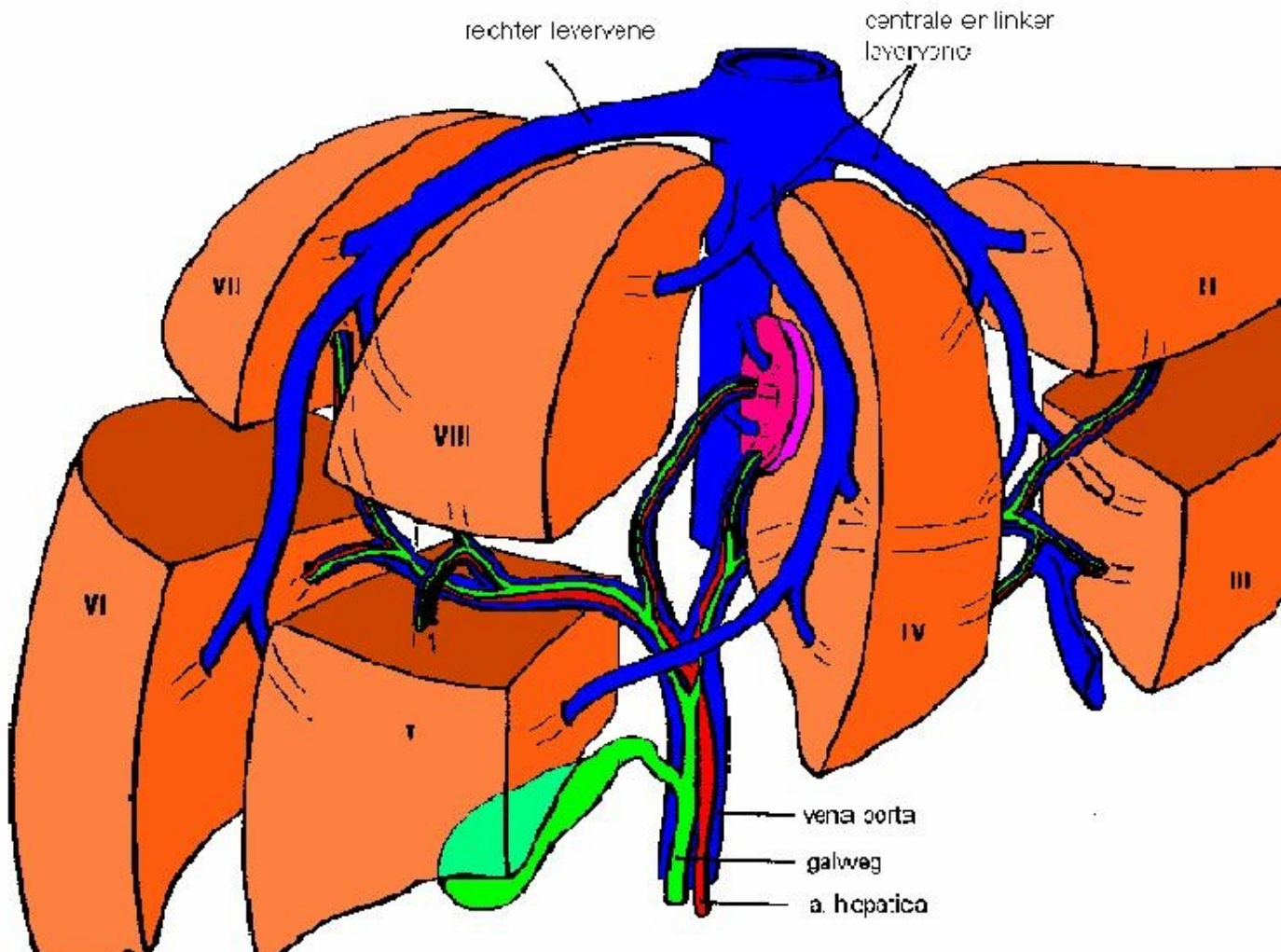
Synchrone vs. metachrone levermetastasen

Het blijkt dat patiënten met een solitaire metastase die metachroon optreedt na een lang interval een duidelijk betere prognose hebben dan patiënten met een kort interval ^{166 169 176 177} of synchrone metastasen verspreid over de lever. Er zijn geen studies die patiënten met synchrone levermetastasen vergelijken met patiënten met metachrone levermetastasen in prospectieve setting, rekeninghoudend met andere factoren zoals: aantal, grootte en uni-of bilobaire locatie. In diverse retrospectieve studies wordt een 5-jaarsoverleving tot 31% gerapporteerd bij resectie van synchrone levermetastasen. ^{82 83 84} Er is geen eenduidig beleid ten aanzien van timing van resectie van synchrone levermetastasen. In een aantal studies wordt gesuggereerd dat de overleving bij gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen vergelijkbaar is met opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden. ^{82 83 85} Opgemerkt moet worden dat het hier niet gaat om prospectieve of gerandomiseerde studies. Uit de studie van Lambert et al ⁸⁵ blijkt dat, indien er een interval van 3 maanden wordt aangehouden, bij tweederde van de patiënten een onnodige resectie wordt voorkomen doordat er sprake is van toename van het aantal laesies in de lever en/of door extrahepatische afwijkingen.

Chirurgische anatomie van de lever

De functionele, anatomische indeling van de lever in acht segmenten (I-VIII) door de Franse chirurg Couinaud betekende een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling van de leverchirurgie. Ieder segment vormt een functionele eenheid met gescheiden arteriële en portale aanvoerende vaten en een eigen galweg. De drie levervenen (resp. de rechter en linker levervenen, en de centrale levervene) verdelen de lever in vier sagittale sectoren en draineren in de suprahepatisch gelegen vena cava. Het vlak tussen de twee middelste sectoren vormt de anatomische scheiding tussen de rechter en linker leversegmenten (het anatomische midden van de lever) en wordt bepaald door de centrale levervene (zie figuur 1).

Figuur 1. Chirurgische anatomie van de lever



Soorten partiële leverresectie

Een type resectie wordt benoemd naar de segmenten die bij de resectie worden verwijderd. De klassieke, anatomische resecties zijn de rechtszijdige en linkszijdige hemihepatectomie waarbij respectievelijk, de segmenten 5, 6, 7 en 8 of de segmenten 2,3 en 4 worden geresecteerd. Deze resecties kunnen worden uitgebreid door van de contralaterale zijde, één of twee segmenten extra te resecteren: een uitgebreide (extended) hemihepatectomie rechts omvat dan excisie van de segmenten 5, 6, 7, 8 en 4 (in de Engelstalige literatuur ook wel trisegmentectomy genoemd) terwijl een uitgebreide (extended) hemihepatectomie links excisie van de segmenten 1, 2, 3, 4 en daarbij nog de segmenten 5 en 8 betekent. Kleinere resecties zijn de bisegmentectomieën zoals een segment 2/3 resectie of segment 6/7 resectie, meestal voor perifere gelegen tumoren. De keuze van een resectie wordt bepaald door de locatie, aantal en grootte van de tumor(en) als ook de nabijheid van belangrijke vasculaire structuren. Over het algemeen wordt gestreefd naar zo klein mogelijk resecties, met behoud van zoveel mogelijk parenchym. Indien mogelijk zal men segmentele resecties uitvoeren of zelfs een deel van een segment (subsegmentele resectie). Oppervlakkige gelegen tumoren kunnen lokaal worden geresecteerd (wigexcisie). Er blijkt geen verschil in overleving te zijn tussen anatomische en niet-anatomische resecties, waarbij het resectievlak door een segment loopt.^{62 181} Bovendien is de morbiditeit en mortaliteit niet hoger in de niet-anatomische groep. Uit een andere studie ¹⁸² blijkt echter wel dat nonanatomische resecties (wigexcisies) een significant slechtere 5 jaarsoverleving geven vergeleken met anatomische resecties (respectievelijk 37% versus 49%). Opgemerkt dient te worden dat dit geen prospectieve studie is en dat het percentage positieve marges hoger was in de groep patiënten die wigexcisies kregen vergeleken met patiënten die anatomische resectie ondergingen (16% versus 2%). Uit een retrospectieve studie ¹⁸³ blijkt dat de overleving bij patiënten met vena cava reconstructies (5-jaarsoverleving 22%) niet verschilt van patiënten zonder vena cava reconstructie (5-jaarsopoverleving 27%). Uit twee recentere studies ^{184 185} blijkt dat bij patiënten met een vena cava reconstructies kan leiden tot een 5-jaars overleving tot 33%, echter met postoperatieve complicaties tot 12%. Het gaat hier niet om gerandomiseerde studies, maar studies met klein aantal patiënten.

Complicaties na leverresectie

De meest voorkomende complicaties na leverresecties zijn bloedverlies, gallekkage, sepsis en insufficiëntie van de restlever. Vooral de mate van bloedverlies tijdens de operatie en het aantal verwijderde segmenten zijn gecorreleerd met het optreden van complicaties na de ingreep. Veel van de maatregelen die worden toegepast bij leverresecties zijn dan ook gericht op het zoveel mogelijk beperken van het bloedverlies. Overmatig bloedverlies tijdens partiële leverresecties kan worden beperkt door:

- Tijdelijke occlusie van de afferente bloedvaten naar de lever. De Pringle-maneuvre waarbij zowel de vena porta als de arteria hepatica worden afgeklemd is de klassieke methode om de bloedtoevoer naar de lever tijdelijk uit te schakelen. Er zijn twee manieren om dit uit te voeren: intermitterend afklemmen en continue afklemmen.¹⁸⁶
- Volledige vasculaire exclusie van de lever. Bij resecties waar ook een deel van de vena cava dient te worden verwijderd, kan totale vasculaire exclusie van de lever worden toegepast waarbij naast de Pringle-maneuvre, ook de vena cava craniaal en caudaal van de lever wordt afgeklemd.¹⁸⁶
- Het laag houden van de centraal veneuze druk (< 4cm Hg) beperkt het retrograad bloedverlies uit de levervenen en het capillaire bed. Onder deze omstandigheden kunnen de meeste leverresecties zonder groot bloedverlies worden uitgevoerd.^{187 188 189}
- Het toepassen van technieken voor dissectie van het leverparenchym. Voor de parenchymale dissectie kunnen verschillende technieken worden gebruikt om met zo min mogelijk bloedverlies het parenchym te klieven. Een veel toegepaste methode maakt gebruik van de CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) waarbij het parenchym selectief wordt verwijderd zodat kleine bloedvaten en galtakken kunnen worden afgebonden.

Reresecties

Indien patiënten eerder een leverresectie hebben ondergaan en opnieuw levermetastasen ontwikkelen bestaat er een optie voor chirurgische behandeling. Uit series waarin, na zorgvuldige selectie van patiënten (voldoende rest leverparenchym, voldoende tumorvrije marge, afwezigheid van extrahepatische ziekte en klinische toestand van de patiënt), reresectie werd uitgevoerd, bleek dit een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, bijna zo goed als resectie van alleen de initiële metastase(n).^{86 190 87 88 89 90 91} Ook de mortaliteit en morbiditeit van reresectie blijken beperkt. Dit wordt ook bevestigd in een uitgebreide review van Metcalfe et al⁹² met een gepoolde 5-jaars overleving na reresecties van 38% bij 264 patiënten

en een gepoolde 5-ziektevrije overleving van 26% bij 112 patiënten. Er is echter geen duidelijkheid over de prognostische factoren die een rol spelen bij de overleving. Deze verschillen sterk per studies.^{191 192 193}

Second stage resectie

Patiënten die irresectabele afwijkingen hebben, vanwege bilobaire distributie van tumoren, kunnen in aanmerking komen voor second-stage resectie. Second-stage resectie houdt in complete resectie van de tumor in een helft van de lever, gevolgd door resectie van de tumor in de contralaterale helft in tweede instantie. Het principe is om het risico op leverfalen te reduceren door het uitvoeren van een tweede complete resectie nadat regeneratie is opgetreden. Om te voorkomen dat er een sterke tumorgroei gaat ontstaan bij regeneratie van de restlever^{194 195}, kan dit gecombineerd worden met vena porta embolisatie en/of chemotherapie.¹⁹⁶

In combinatie met porta embolisatie wordt in eerste instantie kleine laesies uit de toekomstige restlever verwijderd en in tweede instantie de vena porta embolisatie en resectie worden toegepast.^{197 198} Ook combinatie met chemotherapie, waarbij patiënten na resectie adjuvante chemotherapie krijgen en na evaluatie bij groei de andere laesies worden verwijderd.^{197 199}

Conclusies:

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 25 – 50 procent. Echter als gevolg van locale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of door aanwezige co-morbiditeit komt slechts 20% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.

Criteria voor resectabiliteit

Bij normaal leverparenchym kan maximaal 70% van het levervolume worden verwijderd zonder gevaar op postoperatief leverfalen.

Niveau: 3 de Beare T 1996⁶¹, Kokudo N 2001⁶², Kubota K 1997⁶³, Sneider 2004⁶⁴

Bij diffuse parenchymafwijkingen zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, is het maximaal te verwijderen volume echter veel beperkter. Ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie, is veel kleiner.

Niveau: 3 Schneider 2004⁶⁴

Er is geen eenduidig bewijs m.b.t. verschillende marges bij resectie.

Niveau: 3 Kokudo N 2002⁶⁸, Elias D 1998⁶⁶; Elias D 1998⁶⁷, Cady B 1998⁶⁵, Pawlik TM 2005⁶⁹

Patiënten met extrahepatische afwijkingen hebben een slechtere prognose vergeleken met patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.

Niveau: 3 Beckurts KT 1997⁷¹, Kokudo N 1999⁶⁸, Jamison RL 1997⁷⁰, Jaeck D 2003⁷³

Er zijn echter geen eenduidig bewijs t.a.v. resectie van lymfeklieren in de hilus.

Niveau: 3 Rodgers MS 2000⁷², Jaeck 2003⁷³, Elias 2003⁷⁴

Bij aanwezigheid en resectie van een beperkt aantal laesies in de long kan er sprake zijn van een goede lange termijn overleving.

Niveau: 3 Ike H 2002⁷⁹, Mineo TC 2003⁷⁵, Kobayashi K 1999⁷⁷, Lehnert T 1999⁷⁶, Regnard JF 1998⁷⁸

Voor patiënten ouder dan 70 jaar is een mediane survival tot 33 maanden en een 5-jaars overleving tot 22% gerapporteerd.

Niveau: 3 Brand M 2000⁸⁰, Termuhlen P 2002⁸¹

Synchrone vs. metachrone levermetastasen

Patiënten met een solitaire metastase die metachroon optreedt na een lang interval (> 12 maanden) hebben een duidelijk betere prognose vergeleken met patiënten met een kort interval (<12 maanden) of patiënten met synchrone metastasen.

Niveau: 3 Nordlinger B 1996¹⁶⁶, Fong Y 1999¹⁷⁶, Fong Y 1997¹⁷⁷, Weber SM 2000¹⁶⁹

Resectie van synchrone levermetastasen blijkt een 5-jaarsoverleving tot 31% te geven.

Niveau: 3 Lyass 2001⁸², Vogt 1991⁸³, Fujita 2000⁸⁴

Overleving bij gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen is vergelijkbaar met opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden.

Niveau: 3 Lyass S 2001⁸²; Vogt P 1991⁸³; Lambert LA 2000⁸⁵

Bij een interval van 2 tot 3 maanden tussen operatie van de primaire tumor en de levermetastasen, kan bij tweederde van de patiënten een onnodige resectie worden verkomen.

Niveau: 3 Lambert LA 2000⁸⁵

Reresecties

Reresectie is een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, beperkte mortaliteit en morbiditeit.

Niveau: 3 Adam R 1997⁸⁶; Fong Y 1994⁸⁷; Imamura H 2001⁸⁸; Muratore A 2001⁸⁹; Nagakura S 2002⁹⁰; Nordlinger B 1994⁹¹; Metcalfe MS 2004⁹²

Lokaal ablatieve therapie

Aanbevelingen:

Radio Frequentie Ablatie

- RFA kan op een effectieve manier leiden tot lokale tumor destructie. In hoeverre dit echter in patiënten met uitgebreide ziekte ook tot een verbetering in overleving leidt is nooit in gerandomiseerde studies aangetoond. Tot heden is niet aangetoond dat RFA van niet resectabele levermetastasen een overlevingsvoordeel geeft t.o.v. chemotherapie. Kortom over het nut van RFA zijn vooralsnog geen data beschikbaar.
- Mede in Nederland wordt momenteel de CLOCC studie verricht waarin bij patiënten met niet resectabele ziekte RFA plus chemotherapie wordt vergeleken met chemotherapie alleen. RFA dient dus bij voorkeur in studieverband te worden uitgevoerd in centra met veel ervaring. Zie ook de conclusie van het NICE (National Institute for Clinical Excellence, Engeland): www.nice.org.uk.

Literatuurbespreking:

Stand van zaken in Nederland

In totaal werden 107 enquêtes verstuurd, waarvan 73 (68%) van het behandelingsdeel werden geretourneerd. Indien resectie niet mogelijk is vanwege de locatie van de metastasen, het resterende volume leverparenchym of de fysieke gesteldheid van de patiënt, valt het te overwegen de metastasen lokaal te destrueren.

De resultaten op de vraag voor welke ablatieve technieken patiënten met niet-resectabele tumoren in aanmerking komen zijn: 19 ziekenhuizen cryoablatie, 47 RFA (5 alleen peroperatieve RFA, 6 alleen percutane RFA, 17 zowel peroperatief als percutane RFA, andere 20 niet aangegeven) en 10 laser-ablatie. Het aantal locaties waar een van deze technieken worden toegepast is wel beperkt tot 16 ziekenhuizen; in 15 ziekenhuizen wordt RFA uitgevoerd, in 2 ziekenhuizen cryo-ablatie en in 1 ziekenhuis laserablatie. De factoren waar keuzes voor RFA vanaf hangen variëren sterk. Dit geeft aan dat er geen eenduidige indicatiegebied is voor de toepassing van RFA.

Wetenschappelijke onderbouwing

Slechts 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komen in aanmerking voor chirurgische therapie. Voor de patiënten die niet voor resectie in aanmerking komen bestaan andere mogelijkheden zoals lokaal ablatieve therapieën. Het principe van deze therapieën berust op lokale tumordestructie, door middel van verhitting (Radio Frequentie Ablatie of Interstitieel Laser Coagulatie), bevriezing (Cryotherapie) of chemische tumordestructie (Percutane Ethanol Injectie).

Cryo-ablatie, ethanol injectie, RFA en lasertherapie zijn de belangrijkste technieken waarmee lokale tumor destructie bereikt kan worden.^{200 201 202}

Radio Frequentie Ablatie

Principe van de techniek

RFA is een techniek die gebruik maakt van lokale applicatie van hitte door middel van hoogfrequente radiogolven. Met deze techniek wordt weefsel verhit tot een temperatuur van boven de 50 graden Celsius

waardoor denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van celmembranen (coagulatie necrose) optreedt.^{203 204 205} De tumor wordt aangeprikt met een naald, wat peroperatief, laparoscopisch of percutaan plaats kan vinden. Het aanprikken van de tumor gebeurt meestal echografisch, maar zo nodig met CT. De naald is een gedeeltelijke geïsoleerde schacht (14-17.5 gauge diameter) met een niet geïsoleerde distale tip. Zodra de naald correct is gepositioneerd wordt de RFA procedure gestart waarbij hoogfrequente radiogolven vanuit de tip het omliggende weefsel instromen. Hierdoor vindt de applicatie plaats van thermale energie totdat een adequate temperatuur wordt bereikt.

Complicaties

Een uitgebreide review van Mulier *et al*, waarin 82 artikelen met 3670 patiënten vanaf januari 1990 tot december 2001 worden geëvalueerd, meldt een morbiditeit van 8.9% en mortaliteit van 0.5%.²⁰⁶ Een recent uitgevoerd systematische review van Decadt *et al*²⁰⁷, waarin 44 artikelen met 1931 patiënten vanaf jan 1995 tot dec 2002 worden geëvalueerd, meldt vergelijkbare resultaten: morbiditeit in 137 (7.1%) en mortaliteit in 10 patiënten (0.5%).

In Nederland worden echter hogere complicaties en mortaliteit gemeld van 28% en 2% respectievelijk. Deze studie betreft een evaluatie van behandeling van 50 patiënten in 7 centra.²⁰⁸ Deze resultaten kunnen verklaard worden door het aantal patiënten, gebrek aan ervaring en indicatiestelling. Het succes van de procedure is dus sterk afhankelijk van de ervaring om de complicaties te vermijden.

Lokale controle en overleving

Lokale controle is beter te bereiken bij tumoren kleiner dan 3 cm volgens Solbiati *et al*.²⁰⁵ Een andere studie eveneens van Solbiati¹⁰⁷ vermeldt ook dat het recidiefpercentage hoger is bij grote laesies (21% bij laesies ≤ 2.5 cm, 52.8% bij laesies van 2.6- 4.0 cm en 68.4% bij laesies ≥ 4 cm). Dit blijkt ook uit een recent uitgevoerd prospectieve studie²⁰⁹; zij rapporteren mediane overleving van 38, 32 en 21 maanden voor laesies <3 cm, 3-5 cm en > 5 cm.

De meeste studies rapporteren kleine patiëntengroepen ^{210 211 212 213} of het betreft studies met gecombineerde data van primaire levertumoren en metastasen van verschillende origine.^{204 214 215 9 216 217} Er zijn een aantal publicaties met lange termijn gegevens betreffende overleving van grote groepen patiënten met colorectale levermetastasen die behandeld zijn met RFA, echter geen gerandomiseerde trials.

In een prospectieve studie van Solbiati *et al*, werden 117 patiënten (179 metastasen variërend van 0.6 tot 9.6 cm) gevolgd die met RFA voor metachrone colorectale levermetastasen werden behandeld.¹⁰⁷ Eventuele lokale recidieven werden opnieuw met RFA behandeld. In deze studie werd een 1-, 2- en 3-jaars overleving gemeld van respectievelijk 93%, 69% en 46% en een mediane overleving van 36 maanden. Dezelfde auteurs hebben hun data geüpdate (166 patiënten met 378 metastasen) met een 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van respectievelijk 96%, 64%, 45%, 36% en 22%.¹⁰⁸ Lencioni *et al*¹⁰⁹ met 423 patiënten en 615 metastasen, variërend van 0.5 tot 5.0 cm, rapporteren 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van 86%, 63%, 47%, 29% en 24% respectievelijk. Ook Gillams *et al*¹¹⁰ laten vergelijkbare resultaten zien met een 1, 3 en 5-jaars van 91%, 40% en 17% en een mediane overleving van 32 maanden in 167 patiënten behandeld.

Interstitiele Laser Coagulatie

Principe van de techniek

De methode van interstitiele lasercoagulatie (ILC) is ook gebaseerd op het principe van lokale applicatie van een therapeutische stimulus met als doel om op een specifieke locatie celbeschadiging te veroorzaken. Voor de therapie is een laserlicht producerende bron nodig. Het laserlicht wordt via een glasvezel kabel naar de probe geleid. De tumor wordt percutaan aangeprikt en het laserlicht wordt geconverteerd in hitte, doordat het licht wordt geabsorbeerd door het weefsel, wat zorgt voor coagulatie necrose. De diameter van het genecrotiseerde weefsel is afhankelijk van de laser power, de duur van de behandeling en het type weefsel.²¹⁸ ILC wordt verricht onder real time echografie, of onder MRI geleiding en de procedure wordt over het algemeen goed getolereerd en het effect van de therapie is afhankelijk van de grootte van de laesie.^{200 219}

Complicaties

In een grote studie van Vogl *et al*²¹⁹ zijn 899 patiënten (zowel primaire tumor als levermetastasen) behandeld (2520 laesies en 2132 laserbehandelingen): 0.7% kreeg een abces in de lever, galwegbeschadiging in 0.2% en 0.05% had een bloeding ontwikkeld en drie patiënten overleden. In een andere grote studie¹¹¹ werden 705 patiënten (alleen lever metastasen) behandeld (7148 laserbehandelingen): een overall complicatiepercentage van 7.5% en drie patiënten overleden. In een studie van Christophi *et al*¹¹², werden ook alleen patiënten met colorectale levermetastasen behandeld (80

patiënten) met 16% complicaties en 0% mortaliteit.

Lokale controle en overleving

De lokale controle in de studie van Mack *et al* ¹¹¹ na 3 maanden was 99.3% en 97.9% na 6 maanden. Christophi *et al* ¹¹² melden een complete tumor ablatie van 67.5% na 6 maanden. Mack *et al* ¹¹¹ rapporteren een lange termijn follow-up van 393 patiënten met 1203 colorectale levermetastasen met een diameter van < 5.0 cm; de mediane overleving was 42 maanden en een 1-, 2-, 3- en 5-jaars overleving van respectievelijk 93%, 74%, 50% en 30%. Ook Christophi *et al* ¹¹² melden lange term resultaten in 80 patiënten met 168 lever metastasen variërend van 1.0 tot 10 cm; 3 en 5-jaars overleving van 48.3% en 6.7% respectievelijk en een mediane overleving van 35 maanden.

Cryotherapie

Principe van de techniek

Door het bevriezen van cellen vindt intra-en extracellulaire ijskristallen formatie plaats. Dit heeft schade aan de celmembranen en intracellulaire structuren tot gevolg waardoor celdood optreedt. Dit wordt bereikt door of snel vriezen of te vriezen tot een heel lage temperatuur.^{220 8 221} In de praktijk blijkt dat een bepaald aantal cellen de bevriezing overleeft. Hierdoor is het soms noodzakelijk om een herhaalde behandeling met cryotherapie uit te voeren. Het plaatsen van een probe vindt echogeleid plaats. Vervolgens wordt vloeibare stikstof in de tumor gebracht en de tumor wordt bevroren met een marge van 1 cm. Sommige centra laten de probe in situ en herhalen de bevriezing meerdere malen.

Complicaties

De beschreven complicaties van cryotherapie zijn relatief frequent zoals intra-operatieve hypothermie, hartritme stoornissen, scheurvorming in leverkapsel door het uitzetten van het bevroren weefsel, pulmonale complicaties, abcesvorming, galwegfistelvorming en het cryoshock syndroom ^{8 113} respectievelijk 27.6% en 29%. De in de literatuur beschreven mortaliteit van de behandeling varieert van 0.9 tot 3.2 %.^{220 8 113}

Lokale controle en overleving

In een publicatie van Adam *et al* ⁸ worden cryotherapie en RFA met elkaar vergeleken; het lokale recidief bij cryoablatie was 53% vergeleken met RFA (18%). Er zijn veel studies die gegevens publiceren van kleine groepen en/of follow-up korter dan 24 maanden.^{220 8 221 222} Seifert *et al* (116 patiënten met levermetastasen variërend van 1.0 tot 15 cm en gemiddeld 3.9 laesies) melden een 1, 2, 3 en 5-jaars overleving van 82.4%, 55.7%, 32.3% en 13.4% met een mediane overleving van 26 maanden.¹¹³ Factoren van invloed op het succes van de procedure zijn de diameter van de tumor (tumoren kleiner dan 3 cm hebben een betere prognose na cryoablatie) en incomplete bevriezing die de prognose verslechteren.^{220 113 222}

Percutane Ethanol Injectie

Principe van de techniek

Het effect van tumornecrose door ethanol injectie werkt op twee manieren. Eerst door diffusie van het ethanol door de (neoplastische) cel met als gevolg dehydratie gevolgd door necrose en fibrose. De tweede manier komt voort uit het binnengaan van de circulatie waardoor de endotheliale cellen necrotiseren en met als gevolg trombocyten aggregatie en ischaemie. Het nadeel van PEI is dat met deze techniek het moeilijk is een reproduceerbaar en goed afgebakend volume en een homogene distributie van het ethanol te verkrijgen.²²³

Complicaties

Belangrijkste complicaties zijn: pijn ten tijde van het onderzoek, koorts in 10-15%, pleurale effusie, cholangitis, porta thrombose, lever abscessen.

Lokale controle en overleving

Voor de behandeling van colorectale levermetastasen lijkt ethanol injectie minder effectief. In een studie van Amin *et al* ²²⁴ waarin interstitieel laser ablatie (56 levermetastasen, variërend van 1.0 tot 9.0 cm) wordt vergeleken met PEI (22 levermetastasen met 0.5 tot 3.0 cm) wordt een complete response van 52% vs 0% verkregen. Ook in andere studies worden lage complete response gezien, variërend van 30% tot 50% verkregen ^{114 115 116} met respectievelijk 14, 40, 33 patiënten en 21, 55 en 62 levermetastasen variërend van 1.0-5.0 cm. Giorgi *et al* rapporteren 12, 24, 36 en 44-maands overleving van 94%, 80%, 80% en 44%.

Conclusies:

Radio Frequentie Ablatie

RFA; In de literatuur blijkt bij geselecteerde groepen patiënten een laag complicatiepercentage te geven en goede lange termijn gegevens betreffende overleving (5-jaars overleving), echter de verschenen studies betreffen niet-gerandomiseerde studies met sterk geselecteerde patiëntengroepen.

Niveau : 3 Solbiati L 2001²⁰⁵, Solbiati L 2003¹⁰⁸, Lencioni R in press¹⁰⁹, Gilliams AR 2004¹¹⁰

Interstitiele Laser Coagulatie

Laser ablatie: op dit moment geen uitspraak mogelijk vanwege het beperkte aantal studies naar effecten op lange termijn.

Niveau: 3 Mack MG 2001¹¹¹, Cristophi C 2004¹¹²

Cryotherapie

Ook voor cryoablatie zijn er beperkt aantal studies met lange termijn resultaten en in vergelijking met RFA minder goede resultaten op korte termijn in termen van hogere complicatie en tumorrecidieven.

Niveau: 3 Adam R 2002⁸, Seifert JK 1998¹¹³

Percutane Ethanol Injectie

Voor de behandeling van colorectale levermetastasen lijkt ethanol injectie minder effectief gezien de lage complete respons.

Niveau: 3 Livraghi T 1991¹¹⁴, Giovanni M 1994¹¹⁵, Giorgio A 1998¹¹⁶

Overwegingen:

Radio Frequentie Ablatie

Om bovengenoemde redenen is RFA, al of niet in combinatie met resectie of chemotherapie, een van de meest veelbelovende technische vooruitgangen als er gesproken wordt over lokale tumorablatie. RFA heeft echter ook een aantal belangrijke tekortkomingen zoals:

- Additionele laesies die onopgemerkt kunnen blijven wanneer deze niet zijn waargenomen bij de gebruikelijke beeldvorming (echo, CT of MRI).
- Tevens is het zo dat gedurende een open procedure het lastig kan zijn om onder echogeleide een exacte positionering van de probe te verkrijgen vooral bij de hogere, subdiafragmaal gelegen segmenten.
- Bij transcutane techniek is het niet aantrekkelijk om door de pleura te moeten prikken.
- Daarnaast is het zelfs peroperatief nog steeds lastig om te bepalen op welk moment al het pathologische weefsel vernietigd is, mede omdat hiervoor behoudens visuele controle van het echobeeld, geen objectieve criteria voorhanden zijn.
- Verder is het na RFA lastig om met beeldvormende technieken te bewijzen dat een volledige destructie van de tumor bereikt is.

Vena Porta Embolisatie (VPE)

Aanbevelingen:

Vena porta embolisatie wordt vooral in onderzoeksverband toegepast. Door de kleine aantallen, de complicaties en bijwerkingen dient porta embolisatie ook alleen plaats te vinden in centra waar men veel ervaring heeft bij een duidelijke indicatiestelling.

Literatuurbespreking:

Stand van zaken in Nederland

In totaal werden 107 enquêtes verstuurd, waarvan 73 (68%) van het behandelingsdeel werden geretourneerd. In sommige gevallen is resectie niet mogelijk omdat het resterende volume leverparenchym te klein wordt geschat met risico op postoperatief leverfalen. Om dit risico te verkleinen kunnen deze patiënten een selectieve preoperatieve porta embolisatie ondergaan van het te reseceren gedeelte van de lever, waardoor hypertrofie van de restlever optreedt. Slechts in 9 ziekenhuizen werd deze behandelingsstrategie soms toegepast. De belangrijkste factor waar de keuze voor vena porta embolisatie vanaf hing was de geschatte grootte van de restlever na resectie (>30% noodzakelijk).

Wetenschappelijke onderbouwing

Het principe

Mortaliteit en morbiditeit na leverresecties worden voor een belangrijk deel bepaald door de hoeveelheid bloedverlies tijdens de operatie en de functie van het deel van de restlever. Veel bloedverlies kan leiden tot hypovolemie, terwijl een te kleine restlever kan leiden tot postoperatieve leverinsufficiëntie. Deze leverinsufficiëntie leidt tot stollingsstoornissen, daling van de albuminespiegel waardoor ascites kan ontstaan en hoge spiegels van vooral bilirubine en ammoniak. Hierdoor kan de patiënt in een hepatisch coma raken en is de kans op overlijden groot (50%).

Vena porta embolisatie is een methode met als doel het vergroten van het volume van de toekomstige restlever voordat de resectie plaatsvindt. De literatuur laat een gemiddelde stijging van het volume van de toekomstige restlever ten opzichte van het totale levervolume zien van 12% met een spreiding van 7-27%.²¹ Deze spreiding wordt vooral veroorzaakt door de verschillende technieken en materialen die worden gebruikt. Voor patiënten met een normale leverfunctie is een periode van 2-4 weken voldoende om adequate hypertrofie te bereiken. Voor patiënten met een cirrhotische lever of met diabetes mellitus geldt hiervoor een periode van 6-8 weken. Ook zal deze laatste groep patiënten mogelijk een mindere mate van hypertrofie bereiken. Door de toename van het volume van de toekomstige restlever wordt de kans op postoperatieve leverinsufficiëntie verkleind waardoor een aantal patiënten met een irresectabele tumor na porta embolisatie wel geopereerd kan worden.

Indicatiestelling

Uit het bovenstaande volgt de vraag bij welke patiënten het zinvol is om een vena porta embolisatie uit te voeren. Om deze vraag te beantwoorden dient allereerst het volume van de toekomstige lever te worden bepaald. Dit gebeurt door middel van volumetrie van de al verkregen diagnostische spiraal CT of MRI data. De minimale grootte van de restlever ten opzichte van het totale volume van een gezonde lever dient 30% te zijn om een veilige leverresectie uit te voeren.⁶¹ Dit komt overeen met een resectie van meer dan 6 leversegmenten. Voor patiënten met een chronische ziekte geldt hiervoor een grens van 60% ofwel 4-5 segmenten.^{22 63}

Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn tweemaal technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG) test en hepatobiliaire scintigrafie. Met zowel de ICG klaringstest als hepatobiliaire scintigrafie meet men uiteraard de functie van de gehele lever. Er bestaat echter tot op heden geen manier om de functie van de toekomstige restlever te bepalen.

Op basis van gegevens over de geschatte functie van de lever en het volume van de toekomstige restlever, de aan en afwezigheid van steatose of fibrose en de algemene toestand van de patiënt wordt een voorspelling gedaan met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn.

Technieken

De meest toegepaste technieken die worden gebruikt om toegang tot de vena porta te verkrijgen zijn directe cannulatie van de vena ileocolica, de percutane toegangsweg²²⁶ en peroperatief chirurgisch als blijkt dat het te reseceren volume groter is dan preoperatief voorspeld. De percutane techniek heeft als voordeel dat er geen laparotomie hoeft plaats te vinden met de bijbehorende risico's. Deze techniek minimaliseert het risico van trombose van de vena porta hoofdstam en schade aan de contralaterale vasculatuur.²³

Er zijn verschillende middelen beschreven waarmee de embolisatie kan worden uitgevoerd zoals cyanoacrylaat en ethiodide olie, Gelfoam en fibrine glue, coils en polyvinyl alcohol (PVA), microsferen en absolute alcohol. Cyanoacrylaat wordt beschreven als betrouwbare methode terwijl bij gebruik van Gelfoam en fibrine er een kans bestaat op recanalise.⁶¹ Er werd wel een grotere ontstekingsreactie beschreven na gebruik van cyanoacrylaat in vergelijking met Gelfoam.²⁴ PVA in combinatie met coils is veilig en veroorzaakt weinig periportale reactie.²²⁷ Net als Gelfoam is het makkelijk in gebruik. De coils worden gebruikt om de grote vaten te occluderen terwijl de PVA de kleine vasculatuur afsluit. Absolute alcohol heeft het nadeel dat het een significante periportale necrose en fibrose veroorzaakt en dat het pijnlijk is voor de patiënt, maar recanalise is zeldzaam en hypertrofie zou het grootst kunnen zijn.²²⁸

Complicaties

De preoperatieve mortaliteit varieert van 0-6.5% voor patiënten zonder cirrhose en 6-7% voor patiënten met cirrhose.^{22 229 230} Bij minder dan 15% van de patiënten traden complicaties op. Dit percentage is gelijk aan of lager dan het percentage complicaties na partiële resectie zonder VPE.²³¹

Overleving

Er is weinig onderzoek beschreven waarbij nauwkeurig naar de follow-up is gekeken. Azoulay *et al* noemt

een 5-jaars overleving na resectie met VPE en zonder VPE van respectievelijk 40% en 38%.²² Bij 19% van de patiënten waarbij meer dan 4 segmenten moest worden verwijderd werd dit mogelijk gemaakt door pre-operatieve VPE.²² Een mogelijk nadeel van VPE is dat na resectie, de regeneratieve capaciteit van de restlever is uitgeput en dat een relatief tekort niet meer kan worden gecompenseerd.

Conclusies:

Er zijn alleen retrospectieve studies die lange termijn resultaten rapporteren of prospectieve studies die enkel complicaties en korte termijn resultaten rapporteren.

Niveau : 3 Azoulay D 2000²²

Geïsoleerde leverperfusie

Aanbevelingen:

Deze behandeling is experimenteel en op dit moment is het noodzakelijk om eerst te resultaten van de onderzoeken in Leiden en Rotterdam af te wachten.

Literatuurbespreking:

Stand van zaken in Nederland

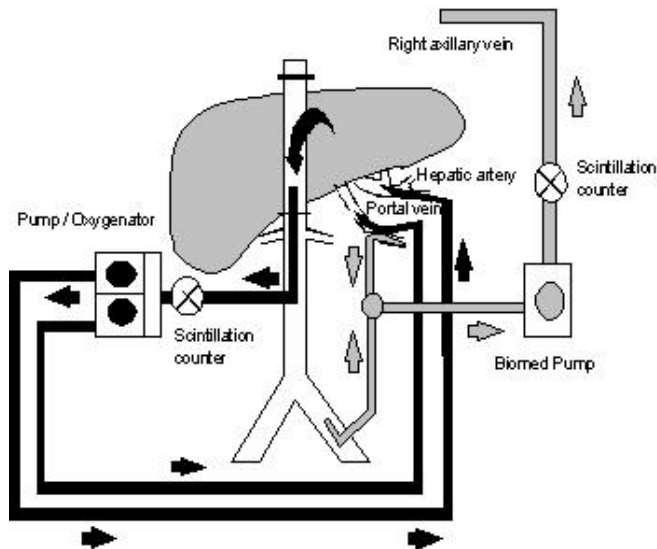
In totaal werden 107 enquêtes verstuurd, waarvan 73 (68%) van het behandelingsdeel werden geretourneerd. Bij patiënten met multipele niet resectabele metastasen kan geïsoleerde leverperfusie in studieverband worden overwogen, waarbij de lever selectief met een hoge dosering chemotherapeuticum wordt doorspoeld. Vijf en veertig responders (75%) namen deze behandelingsstrategie in overweging. Echter, voor zover bekend wordt deze behandelingsstrategie alleen in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam in onderzoekverband uitgevoerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het principe

Geïsoleerde leverperfusie (isolated hepatic perfusion, IHP) betreft een techniek waarbij de circulatie van de lever volledig wordt geïsoleerd zodat regionale behandeling mogelijk is. Gedurende deze procedure wordt de bloedvoorziening van de lever afgesloten van de systemische circulatie door het inbrengen van inflow katheters in de a. hepatica communis en de vena porta en een outflow katheter in de vena cava inferior, waarbij de vena cava onder het diafragma wordt geoccludeerd (Figuur 1). De katheters worden vervolgens verbonden met een hartlong machine waarna perfusaat met chemotherapeuticum in dit geïsoleerde circuit wordt toegediend. Na perfusie van de lever met het cytostaticum (in meeste studies gedurende 1 uur) wordt de lever gespoeld met schoon perfusaat om het cytostaticum uit te wassen. Hierna wordt de vasculaire anatomie hersteld. Het grote voordeel van IHP is de mogelijkheid om de lever te behandelen met cytostatica doses die toxisch zijn wanneer ze systemisch zouden worden toegediend. De dosis die kan worden toegediend is tot 4 keer het maximum van de systemisch toelaatbare dosis, aangezien de vitale organen zijn geïsoleerd van het perfusiecircuit.^{13 11} Bovendien kunnen antitumor middelen worden toegediend die systemisch niet kunnen worden gebruikt door hun toxiciteit, zoals tumor necrosis factor (TNF).^{232 117} Een additioneel voordeel van IHP is de mogelijkheid om hyperthermie in het weefsel toe te passen door verwarmd perfusaat te gebruiken. Hyperthermie verhoogt de effectiviteit van cytostatica en kan zodoende het antitumor effect van IHP versterken.

Figuur 1. Geïsoleerde leverperfusie met extra-corporeel veno-veneuzen bypass



Indicatiestelling

IHP wordt als behandeling voor verschillende levertumoren gebruikt [234](#) [235](#), maar de meeste ervaring is opgedaan met behandeling van colorectale levermetastasen. De belangrijkste inclusiecriteria (tabel 1) voor IHP komen overeen met de criteria voor resectie van levermetastasen (geen primaire tumor in situ, geen extrahepatische tumorgroei), maar met het additionele criterium dat de levermetastasen niet chirurgisch kunnen worden verwijderd.

Technieken

De IHP techniek is, in verscheidene variaties, toegepast met 5-FU [234](#) [236](#), mitomycine C [13](#) [237](#), cisplatinum [234](#) en melfalan (met en zonder TNF). [11](#) [232](#) [117](#) [234](#) [237](#) [10](#) [238](#) In de meeste studies wordt hierbij milde hyperthermie tot 40°C toegepast gedurende de perfusie. In recente klinische studies wordt voornamelijk melfalan gebruikt.

Melfalan is een alkylender cytostaticum met een steile dosisrespons curve. Melfalan is reeds na een relatief korte blootstellingstijd al effectief tegen colorectale kankercellen en dus een erg geschikt middel voor IHP. [239](#) [240](#) Alexander et al [117](#) [10](#) hebben verschillende IHP studies verricht, waaronder IHP met hoge doses melfalan en IHP met melfalan gecombineerd met TNF danwel gevolgd door maandelijks infusie van fluorodeoxyrudine en leucovorin in de a. hepatica.

Tabel 1. Inclusie- en exclusiecriteria voor geïsoleerde leverperfusie

Inclusiecriteria

- Levermetastasen van colorectaal carcinoom of uveamelanoom histologisch bevestigd
- Resectie primaire tumor > 1 maand voor IHP
- Niet-resectabele metastasen beperkt tot lever
- Levensverwachting > 4 maanden
- Leukocyten 3 $3.0 \cdot 10^9$ l⁻¹
- Thrombocyten 3 $100 \cdot 10^9$ l⁻¹ & $< 150 \cdot 10^9$ l⁻¹
- Creatinineklaring 3 60 ml min⁻¹
- Bilirubine < 17 mmol l⁻¹
- APTT > 32.5 sec; PT > 13.7 sec

Exclusiecriteria

- Leeftijd onder de 18 en boven de 70 jaar
- WHO performance status 3 2
- Extrahepatische metastasen
- < 40% gezond leverweefsel
- Afwijkende vaatanatomie, die IHP onmogelijk maakt (vb a. rechter linker a. hepatica, ernstige atherosclerose, vaatdissectie)
- Gelijktijdig ernstig medisch probleem (vb. ernstige hart-/vaatziekte, diabetes met nefropathie, actieve infecties, ander leverziekte)
- Geestelijk gehandicapt
- Zwangerschap, inadequate anticonceptie

Complicaties

Belangrijkste complicaties zijn lever- en beenmerg toxiciteit. In de meeste gevallen is deze mild en reversibel. Bij een subgroep van de patiënten is deze echter foudroyant en heeft een lethaal beloop.

Lokale controle en overleving

Alexander et al [117](#) [10](#) behaalden response rates tot 74%, een mediane tijd tot ziekteprogressie van 14.5 maanden en een mediane overleving van 27 maanden. Vergelijkbare resultaten werden bereikt in een fase II studie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). [12](#) In deze studie waarin 71 patiënten werden behandeld met 200 mg melfalan was de tumor response 59%, waarbij 3 patiënten een complete remissie lieten zien. De mediane overleving was 29 maanden, de 3- en 5-jaarsoverleving waren respectievelijk 37%

en 9%. Twee patiënten in deze serie zijn 6 jaar na de behandeling nog steeds ziekte vrij. Deze resultaten suggereren dat bij een selectieve groep patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen overlevingswinst geboekt kan worden (tabel 2).

Tabel 2. Resultaten van de twee grootste leverperfusie studies

	NCI, Bethesda, USA ²³² ¹⁰	Leids Universitair Medisch Centrum ¹²
Tumorresponse	74%	59%
Time to progression	14.5 maanden	8 maanden
Survival	27 maanden	29 maanden

Conclusies:

Geïsoleerde leverperfusie voor tot de lever beperkte colorectale levermetastasen resulteert in een hoge respons percentage bij een geselecteerde groep patiënten.

Niveau: 3 Alexander HR 2000²³², Bartlett 2001¹⁰, Rothbarth J 2003¹²

Leverperfusie is al langer in ontwikkeling, maar is deze behandeling niet verder verspreid. Dit kan vooral verklaard worden door de hoge toxiciteit en de complexiteit van de behandeling (volledige isolatie van de lever).

Niveau: 4

Chemotherapie

Aanbevelingen:

Nieuwe chemotherapie schema's.

Voor systemische therapie wordt een fluoropyrimidine bevattende eerstelijns chemotherapie (zowel orale 5-FU prodrugs als intraveneus 5-FU/Leucovorin) gecombineerd met oxaliplatin of irinotecan als standaardbehandeling beschouwd.

De optimale volgorde van combinatiebehandelingen met irinotecan of oxaliplatin is niet bekend. Indien geen contraïndicaties bestaan wordt bevacizumab toegevoegd aan de eerstelijns combinatie chemotherapie.

Intra-arteriele chemotherapie (via de arteria hepatica)

Intra-arteriele chemotherapie heeft op dit moment geen plaats, aangezien deze behandeling ook niet is vergeleken met moderne combinatie chemotherapie en omdat het leidt tot significante bijwerkingen.

Literatuurbespreking:

Stand van zaken in Nederland

In totaal werden 107 enquêtes verstuurd, waarvan 73 (68%) van het behandelingsdeel werden geretourneerd. De groep patiënten met uitgebreide metastasen komt alleen maar in aanmerking voor palliatieve therapie, te weten systematische of regionale chemotherapie. In alle 73 ziekenhuizen kwamen deze patiënten in aanmerking voor systemische therapie. In 10 ziekenhuizen kwamen deze patiënten ook in aanmerking voor regionale chemotherapie.

Wetenschappelijke onderbouw

Systemische chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen

Chemotherapie wordt overwegend toegepast als palliatieve behandeling. Echter door de komst van steeds effectiever schema's is de vraag of chemotherapie niet even effectief is als resectie in termen van ziektevrije overleving en een 5-jaarsoverleving. Er zijn echter geen studies waarin dit onderzocht is. Verder worden in studies, die effecten van chemotherapie rapporteren, zelden de groep patiënten met alleen levermetastasen apart geanalyseerd. De gegevens van chemotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom worden dan ook gebruikt als relevant voor patiënten met alleen levermetastasen. Meerdere gerandomiseerde studies hebben chemotherapie onderzocht versus geen behandeling of best supportieve care en tonen aan dat behandeling met chemotherapie een verbetering geeft van de overleving. Er zijn 2 meta-analyses gepubliceerd die studies met deze opzet hebben geanalyseerd.²⁴⁶ ²⁴⁷ Het betreft zowel studies met intraveneuze chemotherapie (met schema's die nu als minder effectief worden beschouwd), als wel studies met intra-arteriele chemotherapie versus geen therapie.

De in 2000 gepubliceerde meta-analyse ²⁴⁶ van de Colorectal Cancer Collaborative Group betreft 13 trials (1365 patiënten) gepubliceerd tussen 1983 en 1998. De studies zijn heterogeen wegens patiënten selectie. Individuele patiënten data werden geanalyseerd in 7 studies, die in totaal 866 van de 1365 gerandomiseerde patiënten bevatten. Eén trial betrof uitsluitend asymptomatische patiënten terwijl in de overige studies de patiëntenpopulatie een mix was van zowel symptomatische als asymptomatische patiënten. Vijf studies betroffen regionale chemotherapie bij levermetastasen via de vena porta of via de arteria hepatica met of zonder occlusie van de bloed voorziening. Een relatief zwaarwegende studie in deze analyse was die van Cunningham et al, waarbij in de tweede lijn na falen op 5-fluorouracil een behandeling met irinotecan + best supportive care werd vergeleken met alleen best supportive care.¹⁴ Van 10 trials is het zeker dat de randomisatie correct verliep. Bij 4 trials verliep de analyse niet volgens het intention to treat principe en werden 10% van de patiënten van de analyse uitgesloten. Analyse van de 7 studies met individuele patiënten data toont aan dat de 6- maands overleving verbetert van 63% naar 79%, de 12-maands overleving van 34% naar 50% (steeds een absolute benefit van 16%). Het relatieve risico te overlijden aan de ziekte is gedurende deze periode 0.65 (95%CI:0.56-0.76). Wanneer ook de overige 6 trials in de analyse worden meegenomen ontstaat meer heterogeniteit. Desondanks heeft dit weinig invloed op het uiteindelijke resultaat: het relatief risico te overlijden aan gemetastaseerd colorectaal carcinoom is met chemotherapie na 6 maanden 0.67 (95%CI: 0.56-0.79), na 12 maanden 0.80 (95%CI: 0.73-0.88), na 18 maanden 0.88 (95%CI:0.82-0.95) en na 24 maanden 0.92 (95%CI:0.88-0.97) ten opzichte van geen chemotherapie. Het voordeel neemt dus in de loop der tijd duidelijk af.

De studie van Jonker et al ²⁴⁷ betreft 7 gerandomiseerde studies. Alle studies betreffen behandeling met 5-fluorouracil (5FU) intraveneus of fluoxuridine (FUDR) regionaal al dan niet in combinatie met andere cytostatica. Bij deze analyse zijn de resultaten gebruikt van de gepubliceerde getallen in plaats van individuele patiënten data. De studies zijn vrij heterogeen. Een deel van de patiënten in de controlegroep kreeg later gedurende de studie alsnog chemotherapie bij het ontwikkelen van klachten. De □Jonker□ studie analyseerde als primair eindpunt de 1-jaars overleving en als secundair eindpunt de 2-jaars overleving. Het risico om na 1 jaar te zijn overleden is 0.69 (95%CI: 0.60-0.81) en na 2 jaar 0.93 (95%CI:0.87-1.00). De 1 -jaars sterfte toont een absolute daling van 18%.

De Nordic trial ²⁴⁸ vergeleek als enige vroegtijdig begin van chemotherapie bij asymptomatische patiënten ten opzichte van een afwachtend beleid en starten van chemotherapie bij klachten. Zowel de progressievrije overleving als de totale overleving is beter met vroegtijdige start van chemotherapie.

Modulatie van 5-fluorouracil

De effectiviteit van 5FU alleen is bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom zeer gering. Veel studies zijn verricht om de effectiviteit van fluorouracil door □modulatie□ te verhogen. Het betreft studies met toevoeging van leucovorin, methotrexaat, interferon en het verlengen van de infusie duur ten opzichte van bolus injecties 5FU.

Meta-analyses zijn verricht naar studies die 5-FU vergelijken met 5FU + leucovorin (13 studies; 1381 patiënten), 5-FU vergelijken met 5FU + methotrexaat (8 studies; 1178 patiënten) en 5-FU bolus vergelijken met 5-FU infusie (7 studies; 1219 patiënten).

Al deze meta-analyses betreffen individuele patiënten data.^{249 250 251} Deze tonen allen aan dat deze □gemodificeerde □ schema□s een hoger response percentage tonen dan met 5-FU alleen, doch de invloed op de overleving is beperkt.²⁵²

Een meta-analyse verricht naar de invloed van toevoeging van alfa interferon aan 5-FU en aan de combinatie 5-FU + leucovorin (12 trials; 1766 patiënten) heeft aangetoond dat van meerwaarde van alfa interferon geen sprake is.²⁵³ Opgemerkt moet worden dat een deel van de chemotherapie schema□s welke zijn geanalyseerd in bovengenoemde meta-analyses naar huidige maatstaven verouderd zijn. Zie verder bij de □nieuwe schema□s□.

De belangrijkste onafhankelijke prognostische factor voor overleving bij niet resectabele levermetastasen in alle studies is de algehele conditie van de patiënt.²⁵⁴

Nieuwe chemotherapie schema□s

Met de komst van irinotecan en oxaliplatin zijn de resultaten van chemotherapie bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom sterk verbeterd. Niet alleen is aangetoond dat irinotecan de overleving ten opzichte van best supportive care in de tweede lijn verbetert, ook verbetert irinotecan de overleving ten opzichte van infusie 5FU+ leucovorin in de tweede lijn na falen op bolus 5FU.²⁵⁵ Oxaliplatin als enkelvoudige stof heeft in de tweede lijn weinig effectiviteit maar in combinatie met 5FU plus leucovorin worden responses behaald in 20-25% van de patiënten.^{256 257} Toevoeging van irinotecan of oxaliplatin aan de combinatie 5FU/leucovorin in de eerste lijn vergroot de kans op respons duidelijk en geeft een duidelijk verbeterde tijd tot progressieve ziekte ten opzichte van 5FU/leucovorin alleen. In de studies met de combinatie irinotecan/5FU/leucovorin kon ook een overlevingsvoordeel ten opzichte van 5FU/leucovorin worden

aangetoond.^{15 16} In de studies waarin oxaliplatin is toegevoegd aan 5FU/leucovorin is dit overlevingsvoordeel niet aangetoond wat waarschijnlijk de invloed is van tweedelijns behandelingen op de overleving.^{118 17} De optimale combinatie van de 3 werkzame middelen en de optimale volgorde is nog onderwerp van studie.

Indien de noodzaak bestaat om te kiezen voor een chemotherapie schema met een hoog responspercentage, bijvoorbeeld in een poging niet-resectabele metastasen resectabel te maken, dan heeft een combinatie van 5FU/leucovorin of een van de prodrugs, met oxaliplatin of irinotecan de voorkeur boven monotherapie.

De komst van twee orale prodrugs van fluorouracil, capecitabine en UFT, hebben de behandelingsmogelijkheden uitgebreid. Langdurige orale behandeling bootst een continu infuus na. In gerandomiseerde studies ^{119 120 121 122} is aangetoond dat capecitabine en UFT een activiteit tonen vergelijkbaar met bolus FU/leucovorin schema's met een gunstiger bijwerking profiel. De combinatie van de orale prodrugs met irinotecan of oxaliplatin tonen in fase II studies een vergelijkbare effectiviteit als de infusie FU/leucovorin schema's met irinotecan of oxaliplatin. Resultaten van vergelijkend onderzoek ontbreken nog.

Bevacizumab, een monoklonaal antilichaam tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), toegevoegd aan de combinatie van irinotecan/fluorouracil/leucovorin gaf in een gerandomiseerde studie in de eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom een verbetering van het responspercentage, de progressievrije en totale overleving in vergelijking met irinotecan/fluorouracil/leucovorin alleen.¹²³ De activiteit van bevacizumab toegevoegd aan fluorouracil/leucovorin is bevestigd in een gerandomiseerde studie bij patiënten in een matige algemene conditie. In deze studie gaf de combinatie met bevacizumab een verbetering van de progressievrije en totale overleving ten opzichte van fluorouracil/leucovorin alleen.¹²⁴

Intra-arteriele chemotherapie (via de arteria hepatica)

Microscopisch kleine levermetastasen worden gevoed via het portale stelsel. Zodra de metastasen enkele millimeters in doorsnede groot zijn ontvangen zij hun bloedvoorziening vooral via de arteria hepatica; gezond leverweefsel is qua bloedvoorziening vooral afhankelijk is van het portale stelsel. Van deze eigenschap wordt gebruik gemaakt bij de intra-arteriele toediening van chemotherapie. Intra-arteriele chemotherapie wordt meestal over een langere periode gegeven.

De rationele voor intra-arteriele chemotherapie laat zich als volgt samenvatten:

1. een langere blootstelling aan chemotherapie, met name aan fluoropyrimidines die vooral actief zijn in de S-fase, verhoogt de kans op een respons
2. door de first-pass extractie door de lever van chemotherapie wordt de rest van het lichaam veel minder blootgesteld aan chemotherapie wat leidt tot minder ernstige systemische bijwerkingen. De meest ideale chemotherapie heeft een hoge first-pass extractie en een korte systemische halfwaardetijd.
3. Het voordeel van intra-arteriele chemotherapie ten opzichte van intraveneuze chemotherapie kan worden uitgedrukt in een □advantage factor□. Deze □advantage□ factor is hoger naarmate meer chemotherapie door de lever wordt opgenomen en sneller systemisch wordt geklaard (en er dus weinig systemische blootstelling aan chemotherapie is). Voor 5-fluorouracil bedraagt deze □advantage factor□ 100 en voor fluoxuridine (FUDR) 400. Ter vergelijking: de □advantage factor□ voor mitomycine C bedraagt 3-5 en voor cisplatin 2-4.

Vrijwel alle studies verricht met intra-arteriele chemotherapie hebben gebruik gemaakt van 5FU of FUDR. Inmiddels zijn meerdere gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin intra-arteriele chemotherapie wordt vergeleken met intraveneuze chemotherapie of best supportive care. Doorgaans wordt de intra-arteriele chemotherapie toegediend via een chirurgisch ingebrachte infusie pomp (Infusaid pomp); in enkele studies wordt de chemotherapie toegediend via een percutaan geplaatste katheter, meestal via de a.femoralis. Een eerste meta-analyse naar de waarde van intra-arteriele chemotherapie werd gepubliceerd in 1996 door de Meta-Analysis Group in Cancer.²⁵⁸ De meta-analyse bevestigt dat het responsepercentage van intra-arteriele chemotherapie beduidend hoger ligt dan dat van intraveneuze chemotherapie, 41% versus 14% (odds ratio 0.25 met 95%CI; 0.16-0.40). De analyse van de overlevingsdata in de geanalyseerde studies toont een overlevingsvoordeel aan voor intra-arteriele chemotherapie wanneer dit wordt vergeleken met alle controle armen, dus zowel directe intraveneuze chemotherapie als best supportive care of als in de controle arm chemotherapie werd gestart naar inzicht van de behandelaar. Indien de overleving van intra-arteriele chemotherapie wordt vergeleken met die van directe systemische chemotherapie, dan is een voordeel van overleving niet meer aantoonbaar (mediane overleving: 16 versus 12 maanden; p=0.14). De meta-analyse van Harmantas et al ¹⁸, gebaseerd op gepubliceerde data, heeft betrekking op de over

de periode 1987-1990.^{259 260 261 262 263 264} Zij komen tot de conclusie dat patiënten die met regionale chemotherapie worden behandeld wel een, zij het klein, voordeel hebben in overleving na 1 jaar van 12.9%; 95 %-confidence interval 4.8%-20.9%; p=0.002) en na 2 jaar van 7.5% (95%CI: 0.9%-14.2%, p=0.026). Dit verschil met die van de Meta Analysis Group²⁵⁸ wordt verklaard doordat de studie van Hohn et al wel in hun analyse werd betrokken en niet in die van de Meta Analysis Group. In de analyse van Harmantas *et al.*¹⁸ werd verder de studie van Rougier²⁶⁵ uitgesloten van de analyse omdat te weinig patiënten uiteindelijk systemische chemotherapie kregen.

Als er alleen wordt gekeken naar studies^{18 259 260 261 262 263 264 265 266 267 19 20}, waar evaluatie van respons plaatsvond met een CT-scan, is de interpretatie van resultaten niet eenduidig. In een aantal publicaties is niet duidelijk hoeveel chemotherapie aan patiënten werd toegediend. De opgegeven dosering komt overeen met de hoeveelheid chemotherapie die in de Infusaid pomp is ingebracht terwijl niet wordt gecorrigeerd voor de hoeveelheid die in de pomp achtergebleven is na 14 dagen. Ook het hoge percentage uitvallers ten gevolge van ernstige bijwerkingen (hepatitis, cholangitis en/of scleroserende cholangitis- gemeld tot 25%- en/of katheter gerelateerde problemen tot 30% occlusie gemeld) vertroebelt een eventueel gunstig effect van intra-arterieel chemotherapie.

In een aantal studies konden patiënten in de intraveneuze arm na progressie van ziekte eveneens door een cross-over worden behandeld met het intra-arterieel schema wat de interpretatie van overlevingscijfers verder bemoeilijkt. Hierbij komt tevens dat de chemotherapie schema's die zijn gehanteerd voor systemische chemotherapie een veel lager responspercentage hebben dan de nieuwe chemotherapie schema's met 5FU via continue infusie, orale 5FU prodrugs of met irinotecan en oxaliplatin. De laatste grote gepubliceerde studie van Kerr et al²⁰ vergeleek systemisch 5-FU/Leucovorin volgens het modernere Gramont schema met een equitoxische Gramont schema intra-arterieel toegediend. Deze studie toonde, behalve veel technische problemen, eveneens dat er geen voordeel bestaat voor deze wijze van intra-arterieel toedienen van chemotherapie.

Ook enkele studies met de combinatie van intra-arterieel plus systemische chemotherapie versus intra-arterieel chemotherapie of systemische chemotherapie^{267 268 269} hebben geen overlevingsvoordeel aangetoond voor intra-arterieel chemotherapie.

Evenmin bestaat bewijs dat intra-arterieel chemotherapie nut heeft na het falen van systemische eerste lijns chemotherapie.²⁷⁰

De waarde van intra-arterieel chemotherapie in combinatie met (tijdelijke) onderbreking van de bloedtoevoer naar de levermetastasen is slechts onderzocht in enkele fase II studies. De resultaten van deze studies^{271 272 273 274 275} rechtvaardigen een dergelijke benadering buiten studie verband niet.

Conclusies:

Systemische chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen

Chemotherapie geeft een verlengde overleving ten opzichte van alleen ondersteunende behandeling.

Niveau: 1 Colorectal Cancer Collaborative Group 2000²⁴⁶, Jonker DJ 2000²⁴⁷

Modulatie van 5-fluorouracil

Modulatie van 5-FU met leucovorin of methotrexaat leidt tot een hoger respons percentage ten opzichte van 5-FU alleen, de winst in overleving is beperkt.

Niveau: 1 Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project 1992²⁴⁹, Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project 1994²⁵⁰, Meta-analysis Group in Cancer 1998²⁵¹

Nieuwe chemotherapie schema's

Toevoegen van irinotecan of oxaliplatin aan 5-FU/leucovorin geeft een duidelijk hogere kans op respons en een verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van 5-FU/leucovorin, echter de optimale volgorde is niet bekend.

Niveau: 2 Douillard J 2000¹⁵, Saltz L 2000¹⁶, Giachetti S 2000¹¹⁸, de Gramont A 2000¹⁷

De activiteit van de orale 5-FU prodrugs als monotherapie is vergelijkbaar met de activiteit van intraveneuze bolus 5-FU schema's.

Niveau: 1 Hoff PM 2001¹¹⁹, van Cutsem E 2001¹²⁰, Douillard JY 2002¹²¹, Carmichael J 2002¹²²

Bevacizumab, toegevoegd aan de combinatie van irinotecan/fluorouracil/leucovorin geeft een verbetering van het responspercentage, de progressievrije en totale overleving in vergelijking met irinotecan/fluorouracil/leucovorin alleen.

Niveau: 2 Hurwitz H 2004¹²³, Kabbinavar 2005¹²⁴

Intra-arteriele chemotherapie (via de arteria hepatica)

De waarde van intra-arteriele chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen is onduidelijk; er wordt een hoger respons percentage verkregen ten opzichte van 5-FU intraveneus maar een voordeel op de overleving is niet aantoonbaar.

Niveau: 1 Meta-Analysis Group In Cancer 1996²⁵⁸

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) heeft diverse folders ontwikkelend die te downloaden zijn via. De folder uitzaaiingen bij kanker is [hier](#) te downloaden, de folder dikke darmkanker [hier](#).

Ook de Nederlandse leverpatiënten heeft een folder ontwikkelend waarin aandacht wordt besteed aan levertumoren: <http://www.leverpatientenvereniging.nl>.

De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) heeft informatie over werkgroepen, cijfers (incidentie) <http://www.ikcnet.nl/> en richtlijnen <http://www.oncoline.nl/>.

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Aanbevelingen:

Over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met chemotherapie (voor inductie dan wel aanvullend) zijn er nog geen duidelijke resultaten. Daarom wordt geadviseerd om deze alleen binnen onderzoeksverband uit te voeren.

Literatuurbespreking:

Aanvullende chemotherapie behandelingen

Inductie- of neoadjuvant chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen

Indien levermetastasen niet kunnen worden geresecteerd is de prognose ondanks nieuwe chemotherapie schema's slecht. De kans om na 5 jaar nog in leven te zijn is ca. 2-5%. Met de komst van meer effectievere chemotherapie schema's is het mogelijk om bij een deel van deze patiënten een respons te induceren zodat een in opzet radicale resectie van levermetastasen alsnog verricht kan worden.^{93 94 95 96 97 98 99}

Echter optimale behandelingsschema's zijn niet bekend. Ook de timing van resectie na response op chemotherapie varieert van 3 tot 6 maanden. Er zijn centra die resecties uitvoeren zodra het technisch mogelijk is en andere centra die de chemotherapie continueren om een zo groot mogelijk volumereductie te bereiken. In een recente studie van Adam waarbij response na 4 kuren werd geëvalueerd, werd bij 12.5% van de patiënten die in eerste instantie niet resectabel waren, een resectie uitgevoerd met een 5-jaarsoverleving van 33%.¹⁰⁰

Adjuvante chemotherapie na resectie van levermetastasen

Bij 75% van de patiënten, die een leverresectie hebben ondergaan, treedt er binnen 2 jaar recidief op in de lever. Een groot deel van de patiënten ontwikkelt tevens extrahepatische metastasen. Analoog aan het succes van de adjuvante chemotherapeutische behandeling na resectie van primaire tumoren (stadium III) is het aantrekkelijk te veronderstellen dat aanvullende (systemische) chemotherapie na metastatectomie verbetering in de ziektevrije of totale overleving kan brengen. Mede gezien het hoge percentage recidieven in de lever is ook intra-arteriele chemotherapie voor deze indicatie onderzocht. Er zijn diverse controlled clinicals trials, echter zeer heterogeen ^{101 102 103 104 105} en met kleine aantallen patiënten zodat geen uitspraak mogelijk is over de waarde van aanvullende chemotherapie na metastatectomie.¹⁰⁶

Conclusies:

Met de komst van meer effectievere chemotherapie schema's is het mogelijk om bij een deel van deze patiënten een respons te induceren zodat een in opzet radicale resectie van levermetastasen alsnog verricht kan worden.

Niveau: 3 Adam R 2001⁹³, Clavien PA 2002⁹⁴, Giachetti S 1999⁹⁵, Meric F 2000⁹⁶, Rivoire M 2002⁹⁷, Wein A 2001⁹⁸, Adam R 2004¹⁰⁰, Punt 2004⁹⁹

Het nut van adjuvante chemotherapie na in opzet curatieve resectie van levermetastasen is niet aangetoond.

Niveau: 2 Figueras J 2001¹⁰¹, Kemeny N 1999¹⁰², Kemeny N 2001¹⁰³, Lorenz M 1999¹⁰⁴, Tono T 2000¹⁰⁵, Ruers 2002¹⁰⁶

Follow-up

Literatuurbespreking:

Doel van adequate/frequente follow-up dient te zijn, dat een optimale behandelingsstrategie aangeboden wordt en patiënten niet tussen eerste en derde lijn verdwijnen. Een deel van de patiënten zullen in aanmerking komen voor reresectie, welke een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, bijna zo goed als resectie van alleen de initiële metastase(n). Dit wordt ook bevestigd in een uitgebreide review waarin het doel van follow-up wordt beschreven (Metcalf arch surg 2004). Er is echter geen evidence voor de wijze waarop en de frequentie waarmee follow-up het beste kan geschieden. Op basis van resultaten van studies waarin follow-up programma's worden beschreven. wordt in deze studie wel een protocol aanbevolen: gedurende eerste twee jaar, 3 maandelijks en daarna 6 maandelijks, middels klinische parameters, CEA metingen, CT-thorax en CT-abdomen. De werkgroep adviseert dat patiënten die behandeld zijn voor levermetastasen vervolgd dienen te worden.

Organisatie van Zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Basisvoorwaarden diagnostiek en behandeling

Literatuurbespreking:

In ziekenhuizen, waar diagnostiek en/of behandeling van colorectale levermetastasen plaatsvindt, dient er een multidisciplinaire groep aanwezig te zijn, bestaande uit MDL-artsen, chirurgen, radiologen, nucleaire geneeskundigen, interventie radiologen en radiotherapeuten. In diverse regionale structuren vindt diagnostiek in eigen ziekenhuis plaats en de behandeling elders. Om te voorkomen dat de diagnostiek wordt herhaald in het ziekenhuis waar de behandeling plaatsvindt, dient de diagnostiek te voldoen aan een aantal basisvoorwaarden (zie [Diagnostiek](#) en addenda (zie [bijlage 12](#))).

Chirurgische behandeling van levermetastasen dient te gebeuren in een centrum waar veel expertise is en waar monitoring mogelijk is en waar adequate technieken aanwezig zijn zoals: een adequaat intensive care, anesthesie, interventieradiologen, een ultrasoon dissector (CUSA) en bij voorkeur intra-operatieve echo.

Het huidige wetenschappelijke bewijs over de veiligheid en doeltreffendheid van RFA, bij colorectale levermetastasen is beperkt en daarom dient de toepassing van RFA te gebeuren waar veel ervaring in centra met veel ervaring en waar er speciale afspraken zijn met betrekking tot registratie van patiënten. De toepassing van porta embolisatie en leverperfusie vindt in onderzoek verband plaats en zal de komende tijd gezien de resultaten binnen dit kader blijven.

Chemotherapie: de grootste groep patiënten zullen in aanmerking komen voor palliatieve chemotherapie. Deze groep patiënten wordt in diverse studies geregistreerd.

Registratiesysteem

Literatuurbespreking:

De werkgroep is voorstander voor het opzetten van landelijke registraties op het gebied van diagnostiek en behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen. Doel hiervan is om gegevens over de aantallen, mortaliteit en morbiditeit en overleving te rapporteren. Deze registratie is noodzakelijk om indicatiestellingen en resultaten van het hele diagnostisch-behandelingstraject te evalueren en zo de kwaliteit van de zorg te verbeteren.

Gezien de goede samenwerking tussen specialisten en consultants van de integrale kankercentra, zou een landelijke registratie onder auspiciën van de integrale kankercentra IKC zeer geschikt zijn om een sluitende registratie te realiseren.

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) heeft diverse folders ontwikkelend die te downloaden zijn via <http://www.kwfkankerbestrijding.nl/>

De folder uitzaaiingen bij kanker is [hier](#) te downloaden, de folder dikke darmkanker [hier](#).

Ook de Nederlandse leverpatiënten heeft een folder ontwikkelend waarin aandacht wordt besteed aan levertumoren: <http://www.leverpatientenvereniging.nl>.

De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) heeft informatie over werkgroepen, cijfers (incidentie) <http://www.ikcnet.nl/> en richtlijnen <http://www.oncoline.nl/>.

Samenvatting

Aanbevelingen:

Inleiding

Colorectaal carcinoom is een frequent voorkomende tumor en op één na de belangrijkste kankergelateerde doodsoorzaak in Nederland. De incidentie en mortaliteit in 2003 zijn respectievelijk 9900 en 4400.¹ Circa 50 tot 60% van de patiënten met een colorectale tumor ontwikkelt uiteindelijk levermetastasen. Bij deze patiënten is een in opzet curatieve resectie van de metastasen de behandeling van keuze, met een 5-jaars overleving van 30 tot 40%. Slechts 20% van deze patiënten komt echter in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.^{2 3 4 5}

Als een curatieve resectie niet mogelijk is, kan voor andere behandelingsstrategieën worden gekozen, waaronder locale ablatie, chemotherapie, geïsoleerde leverperfusie, of een combinatie van behandelingen. De meest gebruikte ablatieve techniek is radiofrequente ablatie (RFA). Deze is gebaseerd op het verhitten van weefsel, waardoor denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van celmembranen (coagulatie necrose) optreedt.^{6 7 8 9} Bij geïsoleerde leverperfusie wordt de lever selectief met een hoge dosering chemotherapeutikum doorspoeld.^{10 11 12 13} Chemotherapie (systemisch) wordt overwegend toegepast als palliatieve behandeling en, in mindere mate, als adjuvante of neoadjuvante therapie in combinatie met ablatie of chirurgie.^{14 15 16 17 18 19 20}

Als resectie niet mogelijk is, omdat het resterende volume leverparenchym te klein wordt geschat en er een kans op postoperatief leverfalen bestaat, kunnen patiënten een preoperatieve selectieve porta embolisatie van het metastasenbevattende leverparenchym ondergaan, met als doel het verkrijgen van hypertrofie van het resterende leverparenchym waardoor er alsnog een resectie kan plaatsvinden.^{21 22 23 24}

Bij de keuze van de juiste individuele behandeling voor een patient spelen beeldvormende technieken een belangrijke rol. Dat geldt zowel voor de detectie en karakterisering van leverlaesies, als voor de detectie van extrahepatische metastasen. Echografie, computer tomografie (CT), magnetic resonance imaging (MRI) en positron emission tomografie met FDG (FDG-PET) zijn de beeldvormende technieken van keuze.^{25 26 27 28 29 30 31 32 33} Ook laparoscopie in combinatie met echografie kan een rol spelen bij de diagnostische work-up.^{34 35 36 37}

Aanleiding

Er bestaat veel discussie over de plaats van CT, MRI en FDG-PET bij de detectie van levermetastasen. De discussie wordt beïnvloed door de continue ontwikkelingen, zoals de introductie van multispiraal CT en MRI contrastmiddelen, en onzekerheid over de diagnostische (meer)waarde van deze modaliteiten.^{29 30 31} De verwachting is dat FDG-PET een belangrijke rol zal spelen bij de detectie van onverwachte extrahepatische afwijkingen.

Over de plaats van CT thorax in plaats van X-thorax, bij de detectie van longmetastasen is er geen duidelijkheid. In een aantal ziekenhuizen wordt CT thorax namelijk als standaard onderzoek toegepast in plaats van X-thorax. CT thorax blijkt sensitiever te zijn dan X-thorax voor de detectie van longmetastasen, maar levert ook veel fout positieven op, met alle gevolgen van dien.^{38 39 40}

De rol van diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is evenmin eenduidig. Diagnostische laparoscopie wordt in principe uitgevoerd om patiënten een nodeloze laparotomie te besparen. Het is echter zo dat bij patiënten die op basis van beeldvormend onderzoek potentieel resectabel lijken, de prevalentie van extrahepatische afwijkingen laag is en daardoor de waarde van diagnostische laparoscopie beperkt.^{34 35 36 37}

Bij patiënten die in aanmerking komen voor resectie, worden geen cytologische/histologische puncties verricht. Bij patiënten die op basis van beeldvorming irresectabel lijken te zijn, wordt de veronderstelde diagnose levermetastasen over het algemeen wel door middel van punctie bevestigd. Punctie heeft als consequentie het mogelijk ontwikkelen van entmetastasen. Het is echter niet duidelijk hoe groot het probleem van entmetastasen is.

Er zijn meerdere factoren die een rol spelen bij de bepaling van resectabiliteit: het aantal metastasen en hun omvang, de functie van de restlever, relatie tot vaatstructuren (marge), conditie van de patiënt en extrahepatische metastasen. Er is een trend te bespeuren naar een meer agressieve benadering bij bilobaire metastasen, bij beperkte extrahepatische metastasering en bij krappe marges. Ook over de combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante chemotherapie⁴¹ en timing van resectie van synchrone levermetastasen bestaan er twijfels.

Door de introductie van nieuwe behandelingstechnieken zoals ablatie, selectieve porta embolisatie, geïsoleerde leverperfusie en regionale chemotherapie is de onduidelijkheid over de toepassing van deze behandelingstechnieken in Nederland alleen maar toegenomen.^{6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20} Over de RFA zijn er vooral twijfels over de uitgebreidheid van de toepassing, het indicatiegebied en de resultaten

(mortaliteit, complicaties, hoge recidiefpercentage). Eenduidige richtlijnen hieromtrent ontbreken. Geïsoleerde leverperfusie wordt alleen in onderzoeksverband in het Leids Universitair Medisch Centrum en Erasmus Medisch Centrum Rotterdam uitgevoerd. Er kleven nog veel beperkingen van deze behandeling, in het bijzonder het frequente voorkomen van complicaties.

Patiënten die potentieel resectabel zijn, maar een te kleine restlever hebben en dus een risico lopen op post-operatief leverfalen, kunnen in aanmerking komen voor selectieve porta embolisatie. Door porta embolisatie van het aangedane leverparenchym kan het resterende leverparenchym hypertrofieren, waardoor een in eerste instantie te kleine restlever tot voldoende volume kan uitgroeien. Er bestaan echter onzekerheid over indicatiestelling, complicaties en lange termijn resultaten van vena porta embolisatie.

Doel

Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de praktijk, op basis van de stand van wetenschappelijke kennis, voor de zorg voor patiënten met verdenking op levermetastasen na diagnostiek en/of behandeling van colorectale tumoren. Ook worden deze aanbevelingen samengevat in het stroomdiagram.

Screening

De waarde van screening op levermetastasen bij patiënten met colorectaal carcinoom staat ter discussie. Er bestaan in Nederland geen richtlijnen voor screening van colorectale levermetastasen.

De werkgroep stelt voor om CEA te gebruiken als marker, indien CEA verhoogd was ten tijde van de detectie van de primaire tumor. Daarnaast wordt geregeld beeldvormend onderzoek geadviseerd: tweemaal per jaar echografie. Bij adequate en frequente screening op colorectale levermetastasen zal naar verwachting een winst in termen van overleving te behalen zijn. Dit blijkt uit een aantal meta-analyses [42](#) [43](#) [44](#) [45](#) waarin intensieve follow-up met een betere overleving gepaard ging dan geen/minder intensieve follow-up. Er is echter geen eenduidige literatuur over de kosteneffectiviteit van intensieve follow-up. [46](#) [47](#) [48](#) [49](#)

Diagnostiek

Naast anamnese en laboratorium onderzoek (CEA), spelen beeldvormende technieken (echografie, CT, MRI en FDG-PET) een rol bij de detectie en karakterisering van leverlaesies en bij het bepalen van de resectabiliteit.

Er zijn drie belangrijke momenten in de work-up waarop beeldvorming een rol speelt:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van lever metastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

Detectie levermetastasen

- Ten tijde van resectie van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor een goede uitgangssituatie een spiraal CT of MRI van de lever te verrichten (zie addenda(zie [bijlage 12](#))). Dit heeft enerzijds tot doel om leverlaesies te detecteren en te karakteriseren en, anderzijds, om het aanvullende beleid te bepalen, te weten het wel of niet starten van adjuvante chemotherapie. Bij twijfel over aanwezigheid of aard van leverlaesies dient het onderzoek herhaald te worden na 3 maanden.
- Voor de detectie van metachrone levermetastasen in de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor wordt voorgesteld om CEA te gebruiken als marker, indien ten tijde van de primaire tumor het CEA verhoogd was. Voor het aantonen van levermetastasen kan beeldvorming beperkt blijven tot echografie, als de lever als geheel echografisch goed te beoordelen is. Voor de routine follow-up blijken CT en MRI geen meerwaarde te hebben vergeleken met echografie. [50](#)
- Als de lever echografisch niet goed te beoordelen is, of als CEA verhoging niet te verklaren valt, of als resectabiliteit niet kan worden vastgesteld, dient er aanvullend onderzoek (spiraal CT of MRI) verricht te worden. Dit ter beoordeling van de aanwezigheid en resectabiliteit van de levermetastasen. Voor de detectie van levermetastasen blijkt MRI met Gadolinium (Gd) of ijzeroxide (SPIO) even sensitief te zijn als spiraal CT met > 45 gram jodium. [51](#) De keuze tussen spiraal CT met voldoende intraveneus contrastmiddel (> 45 gr Jodium) of MRI met contrastmiddel (Gd of SPIO), hangt vooral af van de lokale situatie (kosten, beschikbaarheid en expertise).
- Voor FDG-PET als primair diagnostisch modaliteit bij de detectie van levermetastasen is op dit moment geen plaats in de routinepraktijk. Echter bij twijfels over de aard van laesies op CT of MRI

onderzoeken, kan overwogen worden om een additioneel FDG-PET onderzoek te verrichten. FDG-PET blijkt namelijk wel van waarde voor de detectie van levermetastasen in geselecteerde patiënten ⁵¹ en wordt in de praktijk ook als aanvullend onderzoek gebruikt als spiraal CT geen duidelijke diagnose geeft.

Detectie extrahepatische afwijkingen

- Ten tijde van de behandeling van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor het aantonen van longhaarden de beeldvormende diagnostiek te beperken tot een X-thorax, dit gezien de lage prevalentie van longmetastasen en de hoge kans op detectie van aspecifieke, niet te karakteriseren laesies. Als CT thorax wordt overwogen, in plaats van X-thorax, dient opgemerkt te worden dat CT thorax weliswaar sensitiever is dan X-thorax, maar dat deze ook meer fout-positieven oplevert. Bij patiënten met een negatieve X-thorax blijkt de additionele waarde van CT thorax beperkt te zijn. ^{52 53}
- In de follow-up periode, na behandeling van de primaire tumor, worden weinig extrahepatische afwijkingen (longhaarden en lymfeklieren) verwacht bij patiënten die op basis van uitgebreid beeldvormend onderzoek resectabel blijken. Uit praktische overwegingen wordt toch geadviseerd om ten tijde van de CT-lever, aansluitend ook de gehele buik in beeld te brengen. Er bestaat geen onderzoek waarin de additionele waarde van CT van de rest van de buik, aansluitend op de CT lever, voor de detectie van extrahepatische afwijkingen is geëvalueerd. Ook hier geldt dat voor het aantonen van longhaarden CT thorax in plaats van X-thorax overwogen kan worden, maar rekening gehouden dient te worden met het hoge aantal fout-positieven en beperkte additionele waarde CT thorax bij negatieve X-thorax. ^{52 53}
- Voor het aantonen van extrahepatische ziekte kan ook worden overwogen om een FDG-PET te verrichten bij patiënten bij wie op basis van CT thorax, CT-lever en CT abdomen besloten is tot resectie. FDG-PET blijkt een sensitief te zijn voor het aantonen van extrahepatische afwijkingen. ⁵⁴ Bovendien blijkt uit de voorlopige resultaten van de POLEM studie, dat door toevoeging van FDG-PET het aantal onnodige laparotomieën (open-dicht procedures) ten gevolge van extrahepatische afwijkingen kan worden verminderd. Er dient wel opgemerkt te worden dat dit gebaseerd is op voorlopige resultaten. De uiteindelijke resultaten van de POLEM studie zullen worden gebruikt om de richtlijn aan te passen.

PET-CT

Indien men beschikt over een PET-CT scanner en er voldoende expertise aanwezig is kan de voorkeur worden gegeven aan de toepassing van deze techniek in plaats van de eerder genoemde modaliteiten voor het bepalen van de resectabiliteit (detectie lever metastasen en extrahepatische afwijkingen). Uit een aantal onderzoeken blijkt namelijk dat PET-CT levermetastasen, extrahepatische afwijkingen en lokaal recidief kan detecteren bij patiënten die in het verleden een colorectale tumor hadden. ^{55 56 57} Er is sprake van een sterke toename in de beschikbaarheid van PET-CT scanners in Nederland.

Diagnostische laparoscopie

Voor de diagnostische laparoscopie is er geen plaats in de routinepraktijk. Dit is gebaseerd op de lage prevalentie van kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen en extrahepatische afwijkingen, maar ook op het doorgaans ontbreken van beleidsconsequenties van kleine levermetastasen (worden meegereseceerd) en de invasiviteit van de diagnostische laparoscopie. Na uitgebreide beeldvorming blijkt de toegevoegde waarde van diagnostische laparoscopie bij colorectale levermetastasen beperkt te zijn. ^{58 59}

Aanvullend onderzoek

- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt resectabel lijken, dan wordt geen cytologische/ histologische punctie verricht.
- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken, wordt geadviseerd om niet routinematig te punteren voor het bevestigen van de diagnose, gezien de kans op het ontwikkelen van entmetastasen. ⁶⁰ Er wordt geadviseerd om alleen te punteren als dit consequenties heeft voor het beleid.
- Indien levermetastase(n) resectabel lijken, dan aanvullende diagnostiek uitvoeren op cardio/pulmonaal gebied voor het vaststellen van de conditie van de patiënt.

Behandeling

Resectie

Resectie van levermetastasen van het colorectale carcinoom leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot

een 5-jaars overleving van 30 tot 40 procent. Echter als gevolg van locale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of door aanwezige co-morbiditeit komt slechts 20% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.

- Bij normaal leverparenchym dient, indien uitgebreide resecties worden overwogen, minimaal 30 procent van de lever over te blijven na resectie. Bij normaal leverparenchym kan tot 70% van het levervolume worden verwijderd zonder gevaar op postoperatief leverfalen.^{61 62 63 64}
- In centra met veel expertise bestaat de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaatstructuren met marges kleiner dan 10 mm. Omdat het moeilijk is om preoperatief de marge te bepalen, wordt echter een ruimere marge van 10 mm of meer geadviseerd. Er is namelijk geen eenduidig bewijs m.b.t. verschillende marges.^{65 66 67 68 69}
- Er dient extra aandacht te worden besteed aan preoperatieve detectie van extrahepatische afwijkingen. Patiënten met extrahepatische afwijkingen hebben een slechtere prognose vergeleken met patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.^{70 71} Er is echter geen eenduidig bewijs t.a.v. resectie van lymfeklieren in de hilus.^{72 73 74}
- Bij aanwezigheid van een beperkt aantal laesies in de long, kan eerst leverexploratie en resectie plaatsvinden. Na radicale resectie van de levermetastasen kan resectie van de longhaarden volgen. Geadviseerd wordt om drie maanden te wachten alvorens een nieuwe stadiering uit te voeren. Zijn de longafwijkingen gedurende dit interval in aantal toegenomen, dan vervalt de indicatie voor longchirurgie. Bij aanwezigheid en resectie van een beperkt aantal laesies in de long kan er sprake zijn van een lange termijn overleving.^{75 76 77 78 79}
- Bij een patiënt met goede algemene conditie op cardio/pulmonaal gebied is een hoge leeftijd, geen reden om af te zien van een leverresectie. Voor patiënten ouder dan 70 jaar is een mediaan survival tot 33 maanden en een 5-jaars overleving tot 22% gerapporteerd.^{80 81}
- Patiënten met een solitaire metachrone metastase hebben een duidelijk betere prognose dan patiënten met synchrone metastasen. Toch hoeft dit geen reden te zijn om bij patiënten met synchrone levermetastasen niet over te gaan tot resectie. Resectie van synchrone metastasen geeft een 5-jaarsoverleving tot 31%.^{82 83 84}
- Het gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen wordt afgeraden, ondanks het feit dat de overleving bij gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen vergelijkbaar is met die bij het opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden.^{82 83 85} Dit ter voorkoming van onnodige resecties in verband met toegenomen laesies in de lever en extrahepatische afwijkingen.⁸⁵
- Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na een eerdere leverchirurgie wordt reresectie geadviseerd indien patiënt voldoet aan alle criteria voor resectabiliteit. Reresectie is een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, beperkte mortaliteit en morbiditeit.^{86 87 88 89 90 91 92}
- Over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met chemotherapie (voor inductie dan wel aanvullend) zijn er nog geen duidelijke resultaten. Daarom wordt geadviseerd om deze alleen binnen onderzoeksverband uit te voeren. Met de komst van meer effectievere schema's voor chemotherapie is het mogelijk om bij een deel van deze patiënten een respons te induceren zodat een in opzet radicale resectie van levermetastasen alsnog verricht kan worden.^{93 94 95 96 97 98 99 100} Het nut van adjuvante chemotherapie na in opzet curatieve resectie van levermetastasen is niet aangetoond.^{101 102 103 104 105 106}

Algemene aanbevelingen resectie:

Er blijkt een enorme variatie in prognostische factoren te bestaan. Over marges kleiner dan 10 mm bestaat er geen duidelijkheid. Over het beleid bij synchrone levermetastasen en bij aanwezigheid van extrahepatische metastasen (m.n. lymfeklieren in de hilus) bestaan er twijfels. Er is een enorme variatie waarneembaar in de technische uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische, vena cava reconstructie etc). Duidelijke resultaten over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante chemotherapie ontbreken.

De werkgroep adviseert daarom het volgende:

1. Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen bij voorkeur uitgevoerd te worden in centra waar veel expertise aanwezig is, waar geschikte apparatuur beschikbaar is en waar ervaring is opgebouwd met intensive care, anesthesie en interventieradiologie op dit vlak.
2. Er dient een registratie van resecties plaats te vinden, ook buiten trialverband. Hierdoor is het mogelijk om de indicaties voor en de resultaten van resecties te evalueren, en afhankelijk van de uitkomsten, duidelijke indicaties bij te stellen.

Vena porta embolisatie

Resectie is niet mogelijk als het resterende volume leverparenchym te klein wordt geacht en het daaruitvolgende risico op postoperatief leverfalen te groot. Om dit risico te verkleinen kunnen deze

patiënten een selectieve preoperatieve porta embolisatie ondergaan van het te reseceren gedeelte van de lever, waardoor hypertrofie van de restlever optreedt.

- Vena porta embolisatie wordt vooral in onderzoeksverband toegepast. Door de beperkte aantallen, de complicaties en bijwerkingen dient porta embolisatie ook alleen plaats te vinden in centra waar men veel ervaring heeft bij een duidelijke indicatiestelling. Er zijn namelijk alleen nog maar retrospectieve studies die lange termijn resultaten hebben gerapporteerd en prospectieve studies die alleen complicaties en korte termijn resultaten hebben gerapporteerd.²²

Ablatieve technieken

Slechts 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komt in aanmerking voor chirurgische therapie. Voor de patiënten die niet voor resectie in aanmerking komen bestaan andere mogelijkheden, waaronder de lokaal ablatieve therapieën. Het principe van deze therapieën berust op lokale tumordestructie door middel van verhitting (RFA of interstitiele laser coagulatie) dan wel bevroering (cryotherapie) of chemische tumordestructie (percutane ethanol injectie).

- RFA, al of niet in combinatie met resectie of chemotherapie, is een van de meest veelbelovende technische vooruitgangen voor lokale tumorablatie.^{107 108 109 110} De techniek kan op een effectieve manier leiden tot lokale tumor destructie. In hoeverre dit echter in patiënten met uitgebreide ziekte ook tot een verbetering in overleving leidt is nooit in gerandomiseerd onderzoek aangetoond. Kortom, over het nut van RFA zijn voornamelijk geen data beschikbaar. Mede in Nederland wordt momenteel de CLOCC (Chemotherapie + Lokale ablatie versus Chemotherapie) studie verricht. Daarin wordt bij patiënten met niet resectabele ziekte RFA plus chemotherapie vergeleken met chemotherapie alleen. Voornamelijk dient RFA bij voorkeur in studieverband te worden uitgevoerd in centra met veel ervaring.

- Voor laser ablatie is er op dit moment geen uitspraak mogelijk vanwege het beperkte aantal onderzoek naar de effecten op lange termijn.^{110 112}

- Ook voor cryoablatie zijn er beperkt aantal studies met lange termijn resultaten en -in vergelijking met RFA- minder goede resultaten op korte termijn in termen van hogere complicaties en meer tumorrecidieven.^{8 113}

- Voor de behandeling van colorectale levermetastasen lijkt ethanol injectie, gezien de lage complete respons, minder effectief.^{114 115 116}

Geïsoleerde leverperfusie

Bij patiënten met multipole niet resectabele metastasen kan geïsoleerde leverperfusie worden in studieverband overwogen. Daarbij wordt de lever selectief met een hoge dosering chemotherapeutikum doorspoeld. Deze behandeling is experimenteel. Op dit moment is het noodzakelijk om eerst te resultaten van de onderzoeken in onder meer Leiden en Rotterdam af te wachten. Geïsoleerde leverperfusie blijkt voor tot de lever beperkte colorectale levermetastasen bij een geselecteerde groep patiënten te resulteren in een hoge respons.^{10 12 117} Leverperfusie is al langer in ontwikkeling, maar is deze behandeling niet verder verspreid. Dit kan vooral verklaard worden door de hoge toxiciteit en de complexiteit van de behandeling (volledige isolatie van de lever).

Chemotherapie

De grootste groep patiënten met uitgebreide en niet resectabele metastasen komt alleen maar in aanmerking voor palliatieve chemootherapie.

- Voor systemische therapie wordt een fluoropyrimidine bevattende eerstelijns chemotherapie (zowel orale 5-FU prodrugs als intraveneus 5-FU/Leucovorin) gecombineerd met oxaliplatin of irinotecan als standaardbehandeling beschouwd. De optimale volgorde van combinatiebehandelingen met irinotecan of oxaliplatin is niet bekend. Indien geen contraïndicaties bestaan wordt bevacizumab toegevoegd aan de eerstelijns combinatie chemotherapie.

1. Toevoegen van irinotecan of oxaliplatin aan 5-FU/leucovorin geeft een duidelijk hogere kans op respons en een verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van 5-FU/leucovorin.^{15 118}
2. De activiteit van de orale 5-FU prodrugs als monotherapie is vergelijkbaar met de activiteit van intraveneuze bolus 5-FU schema's.^{119 120 121 122}
3. Bevacizumab, toegevoegd aan de combinatie van irinotecan/fluorouracil/leucovorin geeft ook een verbetering van het responspercentage en van de progressievrije en totale overleving in vergelijking met irinotecan/fluorouracil/leucovorin alleen.^{123 124}

- Intra-arteriele chemotherapie heeft op dit moment geen plaats bij de behandeling van levermetastasen. De waarde van intra-arteriele chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen is onduidelijk. Er wordt

een hoger respons percentage verkregen ten opzichte van 5-FU intraveneus maar een voordeel op de overleving is niet aantoonbaar ¹²⁵, deze behandeling is ook niet vergeleken met moderne combinatie chemotherapie en het leidt tot significante bijwerkingen.

Follow-up na behandeling colorectale levermetastasen

Doel van adequate/frequente follow-up dient te zijn, dat een optimale behandelingsstrategie aangeboden wordt en patiënten niet tussen eerste en derde lijn verdwijnen. Een deel van de patiënten zullen in aanmerking komen voor reresectie, welke een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, bijna zo goed als resectie van alleen de initiële metastase(n). Dit wordt ook bevestigd door een uitgebreide review waarin het doel van follow-up wordt beschreven.⁹² Er is echter geen evidence voor de wijze waarop en de frequentie waarmee follow-up het beste kan geschieden. Op basis van resultaten van studies waarin follow-up programma's worden beschreven. wordt in deze studie wel een protocol aanbevolen: gedurende eerste twee jaar, 3 maandelijks en daarna 6 maandelijks, middels klinische parameters, CEA metingen, CT-thorax en CT-abdomen. De werkgroep adviseert dat patiënten die behandeld zijn voor levermetastasen vervolgd dienen te worden.

Referenties

1 - <http://www.ikcnet.nl>
<http://www.ikcnet.nl>

2 - [Jatzko GR](#)

Jatzko GR, Lisborg PH, Stettner HM, Klimpfnger MH. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma--a survival analysis. [Eur J Cancer 1995;31A:41-46.](#)

3 - [Castells A](#)

Castells A, Bessa X, Daniels M, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. [Dis Colon Rectum 1998;41:714-723.](#)

4 - [Komborozos VA](#)

Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences. [Dig Surg 2001;18:403-408.](#)

5 - [Safi F](#)

Safi F, Link KH, Beger HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? [Dis Colon Rectum 1993;36:636-643.](#)

6 - [Bilchik AJ](#)

Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. [Arch Surg 2000;135:657-662.](#)

7 - [Pearson AS](#)

Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. [Am J Surg 1999;178:592-599.](#)

8 - [Adam R](#)

Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. [Arch Surg 2002;137:1332-1339.](#)

9 - [Solbiati L](#)

Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. [Radiology 1997;202:195-203.](#)

10 - [Bartlett DL](#)

Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. [Surgery 2001;129:176-187.](#)

11 - [Vahrmeijer AL](#)

Vahrmeijer AL, Van Dierendonck JH, Keizer HJ, et al. Increased local cytostatic drug exposure by isolated hepatic perfusion: a phase I clinical and pharmacologic evaluation of treatment with high dose melphalan in patients with colorectal cancer confined to the liver. [Br J Cancer 2000;82:1539-1546.](#)

12 - [Rothbarth J](#)

Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. [Br J Surg 2003;90:1391-1397.](#)

13 - [Marinelli A](#)

Marinelli A, de Brauw LM, Beerman H, et al. Isolated liver perfusion with mitomycin C in the treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver. [Jpn J Clin Oncol 1996;26:341-350.](#)

14 - [Cunningham D](#)

Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. [Lancet 1998;352:1413-1418.](#)

15 - Douillard J

Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for colorectal cancer: a multicenter randomised trial. [Lancet 2000;355:1041-1047.](#)

16 - Saltz L

Saltz L, Cox J, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. [N Engl J Med 2000; 343:905-914.](#)

17 - de Gramont A

de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. [J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.](#)

18 - Harmantas A

Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. [Cancer 1996; 78:1639-1645.](#)

19 - Lorenz M

Lorenz M, Muller HH for the German Cooperative Group on Liver Metastases. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. [J Clin Oncol 2000;18:243-254.](#)

20 - Kerr D

Kerr D, McArdle C, Ledermann J et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicenter randomised trial. [Lancet 2003;361:368-373.](#)

21 - Abdalla EK

Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. [Br J Surg 2001;88:165-175.](#)

22 - Azoulay D

Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. [Ann Surg 2000;231:480-486.](#)

23 - Makuuchi M

Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. [Surgery 1990;107:521-527.](#)

24 - Imamura H

Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. [Hepatology 1999 ;29:1099-105.](#)

25 - Whiteford MH

Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. [Dis Colon Rectum 2000;43:759-767.](#)

26 - Hung GU

Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. [Anticancer Res 2001;21:1375-1378.](#)

27 - Hagspiel KD

Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. [Radiology 1995;196:471-478.](#)

28 - Vitola JV

Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. [Am J Surg 1996;171:21-26.](#)

29 - Ward J

Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. [Radiology 1999;210:459-466.](#)

30 - Schmidt J

Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. [World J Surg 2000;24:43-47.](#)

31 - Scott DJ

Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intra-operative sonography, surgical and pathological findings. [Clin Radiol 2001;56:235-242.](#)

32 - Valls C

Valls C, Andia E, Sanchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. [Radiology 2001;218:55-60.](#)

33 - Ruers TJ

Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. [J Clin Oncol 2002;20:388-395.](#)

34 - Babineau TJ

Babineau TJ, Lewis WD, Jenkins RL, et al. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. [Am J Surg 1994;167:151-154.](#)

35 - Foley EF

Foley EF, Kolecki RV, Schirmer BD. The accuracy of laparoscopic ultrasound in the detection of colorectal cancer liver metastases. [Am J Surg 1998;176:262-264.](#)

36 - Goletti O

Goletti O, Celona G, Galatioto C, et al. Is laparoscopic sonography a reliable and sensitive procedure for staging colorectal cancer? A comparative study. [Surg Endosc 1998;12:1236-124](#)

37 - Rahusen FD

Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, et al. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. [Ann Surg 1999;230:31-37.](#)

38 - Dinkel E

Dinkel E, Munding A, Schopp D, Grosser G, Hauenstein KH. Diagnostic imaging in metastatic lung disease. [Lung 1990;168 Suppl:1129-1136.](#)

39 - Becker GL

Becker GL, Whitlock WL, Schaefer PS, Tenholder MF. The impact of thoracic computed tomography in clinically staged T1, N0, M0 chest lesions. [Arch Intern Med 1990;150:557-559.](#)

40 - Warner GC

Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. [J Otolaryngol 2003;32:107-109.](#)

41 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, IJzermans JN, Bossuyt PM, Greve JW, Stoker J. Imaging and treatment of patients with colorectal liver metastases in the Netherlands: a survey. Accepted for publication by [The Netherlands Journal of Medicine.](#)

42 - Jeffery GM

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. [Cochrane library](#)

43 - Rosen M

Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. [Dis Colon Rectum 1998;41:1116-1126.](#)

44 - Bruinvels DJ

Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. [Ann Surg 1994;219:174-182.](#)

45 - Renehan AG

Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. [BMJ 2002;324:813.](#)

46 - Renehan AG

Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. [BMJ 2004;328:381.](#)

47 - Audisio RA

Audisio RA, Setti-Carraro P, Segala M et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. [Ann Surg Oncol 1996;3:349-357.](#)

48 - Staib L

Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. [Langenbecks Arch Surg 2000;385:412-420.](#)

49 - Virgo KS

Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. [JAMA 1995;273:1837-1841.](#)

50 - Berman JM

Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. [Lancet 2000;355:395-399.](#)

51 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography in the diagnosis of colorectal liver metastases: a meta-analysis. [Radiology 2005;237:123-131.](#)

52 - Kronawitter U

Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. [Cancer 1999;86:229-235.](#)

53 - Povoski SP

Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC et al. Role of chest CT in patients with negative chest x-rays referred for hepatic colorectal metastases. [Ann Surg Oncol 1998;5:9-15.](#)

54 - Wiering B

Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of FDG-PET in the management of colorectal liver metastases: a systematic review and (meta)-analysis. [Cancer 2005;104:2658-2670](#)

55 - Kamel IR

Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. [Abdom Imaging 2004; 29:663-666.](#)

56 - Kim JH

Kim JH, Czernin J, Ien-Auerbach MS, et al. Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. [J Nucl Med 2005; 46:587-595.](#)

57 - Selzner M

Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? [Ann Surg 2004; 240:1027-1034.](#)

58 - Angelica M

Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. [Ann Surg Oncol 2003;10:183-189.](#)

59 - Jarnagin WR

Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J et al. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. [Cancer 2001;91:1121-1128.](#)

60 - Metcalfe MS

Metcalfe MS, Bridgewater FH, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. [BMJ 2004;328:507-508.](#)

61 - de Baere T

de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. [Hepatology 1996;24:1386-1391.](#)

62 - Kokudo N

Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. [Am J Surg 2001; 181:153-159.](#)

63 - Kubota K

Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. [Hepatology 1997; 26:1176-118.](#)

64 - Schneider PD

Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. [Surg Clin North Am 2004;84:355-373.](#)

65 - Cady B

Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. [Ann Surg 1998;227:566-571.](#)

66 - Elias D

Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. [J Surg Oncol 1998; 69:88-93.](#)

67 - Elias D

Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. [Eur J Surg Oncol 1998;24:174-179.](#)

68 - Kokudo N

Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. [Arch Surg 2002;137:833-840.](#)

69 - Pawlik TM

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;241:715-22.discussion](#)

70 - Jamison RL

Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. [Arch Surg 1997; 132:505-510.](#)

71 - Beckurts KT

Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. [Br J Surg 1997; 84:1081-1084.](#)

72 - [Rodgers MS](#)

Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. [Br J Surg 2000; 87:1142-1155](#)

73 - [Jaeck D](#)

Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. [Ann Surg Oncol 2003;10:1007-1011.](#)

74 - [Elias D](#)

Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. [Br J Surg 2003;90:567-574.](#)

75 - [Mineo TC](#)

Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. [J Am Coll Surg 2003;197:386-391](#)

76 - [Lehnert T](#)

Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, Bulzebruck H, Herfarth C. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. [Br J Surg 1999; 86:241-243.](#)

77 - [Kobayashi K](#)

Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:1090-1096.](#)

78 - [Regnard JF](#)

Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. [Ann Thorac Surg 1998; 66:214-218.](#)

79 - [Ike H](#)

Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. [Br J Surg 2002; 89:1164-116.](#)

80 - [Brand MI](#)

Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. [Am Surg 2000; 66:412-415.](#)

81 - [Termuhlen PM](#)

Termuhlen PM, Kemeny MM. Surgery in the older patient. [Oncology \(Williston Park\) 2002; 16:183-189](#)

82 - [Lyass S](#)

Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. [J Surg Oncol 2001; 78:17-21.](#)

83 - [Vogt P](#)

Vogt P, Raab R, Ringe B, Pichlmayr R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. [World J Surg 1991; 15:62-679.](#)

84 - [Fujita S](#)

Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. [Jpn J Clin Oncol 2000; 30:7-11.](#)

85 - [Lambert LA](#)

Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. [Arch Surg 2000; 135:473-479.](#)

86 - [Adam R](#)

Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. [Ann Surg 1997; 225:51-60](#)

87 - [Fong Y](#)

Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. [Ann Surg 1994; 220:657-662](#).

88 - [Imamura H](#)

Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, Ikegami T, Kitamura H, Shimada R. Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. [Surgery 2000; 127:528-535](#).

89 - [Muratore A](#)

Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? [J Surg Oncol 2001; 76:127-132](#).

90 - [Nagakura S](#)

Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. [World J Surg 2002; 26:141-147](#).

91 - [Nordlinger B](#)

Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. [J Clin Oncol 1994; 12:1491-1496](#)

92 - [Metcalf MS](#)

Metcalf MS, Mullin EJ, Maddern GJ. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. [Arch Surg 2004; 139:749-754](#).

93 - [Adam R](#)

Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. [Ann Surg Oncol 2001; 8:347-353](#).

94 - [Clavien PA](#)

Clavien PA, Selzner N, Morse M, Selzner M, Paulson E. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. [Surgery 2002; 131:433-442](#)

95 - [Giacchetti S](#)

Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. [Ann Oncol 1999; 10:663-669](#).

96 - [Meric F](#)

Meric F, Patt YZ, Curley SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. [Ann Surg Oncol 2000; 7:490-495](#).

97 - [Rivoire M](#)

Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. [Cancer 2002; 95:2283-2292](#).

98 - [Wein A](#)

Wein A, Riedel C, Kockerling F, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. [Ann Oncol 2001; 12:1721-1727](#).

99 - [Punt CJ](#)

Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. [Ann Oncol 2004; 15:1453-1459](#).

100 - Adam R

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; 240:644-657.](#)

101 - Figueras J

Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. [Br J Surg 2001; 88:980-985](#)

102 - Kemeny N

Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. [N Engl J Med 1999; 341:2039-2048.](#)

103 - Kemeny N

Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. [J Clin Oncol 2001; 19:2687-2695](#)

104 - Lorenz M

Lorenz M, Muller HH, Staib-Sebler E, et al. Relevance of neoadjuvant and adjuvant treatment for patients with resectable liver metastases of colorectal carcinoma. [Langenbecks Arch Surg 1999;384:328-338.](#)

105 - Tono T

Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. [Cancer 2000;88:1549-1556.](#)

106 - Ruers T

Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. [Eur J Cancer 2002;38:1023-1033.](#)

107 - Solbiati L

Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. [Radiology 2001;221:159-166.](#)

108 - Solbiati L

Solbiati L, Ierace T, Tonolini M. Long-term survival of patients treated with radiofrequency ablation for liver colorectal metastases: improved outcome with increasing experience. [Radiology 2003S;229:411.](#)

109 - Lencioni R

Lencioni R. Lencioni R for the Tumor Radiofrequency Ablation Italian Network (TRAIN). Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. [Radiology, in press.](#)

110 - Gillams AR

Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. [Eur Radiol 2004;14:2261-2267.](#)

111 - Mack MG

Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. [Abdom Imaging 2001; 26:369-374.](#)

112 - Christophi C

Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. [World J Surg 2004; 28:987-994.](#)

113 - Seifert JK

Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. [Ann Surg 1998; 228:201-208.](#)

114 - Livraghi T

Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases ;results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. [Radiology 1991;179 :709-712.](#)

115 - Giovanni M

Giovanni M and Seitz JF. Ultrasound-Guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. [Cancer 1994;73: 294-297.](#)

116 - Giorgio A

Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, et al. Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large an/or multiple liver metastases. [Radiol Med 1998;96:238-242.](#)

117 - Alexander HR Jr

Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. [J Clin Oncol 1998;16:1479-1489.](#)

118 - Giachetti S

Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol 2000 ;18:136-147.](#)

119 - Hoff PM

Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. [J Clin Oncol 2001;19:2282-2292.](#)

120 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. [J Clin Oncol 2001;19:4097-4106.](#)

121 - Douillard JY

Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol 2002;20:3605-3616.](#)

122 - Carmichael J

Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol 2002;20:3617-3627.](#)

123 - Hurwitz H

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. [N Eng J Med 2004; 350:2335-2342.](#)

124 - Kabbinavar F

Kabbinavar F, Schultz J, McLeod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. [J Clin Oncol 2005;16:3697-3705.](#)

125 - Meta-Analysis Group In Cancer

Meta-Analysis Group In Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. [J Natl Cancer Inst 1996;88:252-258.](#)

126 - Metcalfe MS

Metcalfe MS, Close JS, Iswariah H, et al. The value of laparoscopic staging for patients with colorectal metastases. [Arch Surg 2003;138:770-772.](#)

127 - Kinkel K

Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. [Radiology 2002;224:748-756.](#)

128 - Carter R

Carter R, Hemingway D, Cooke TG, et al. A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. [Ann R Coll Surg Engl 1996;78:27-30.](#)

129 - Ohlsson B

Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. [Eur J Surg 1993;159:275-281.](#)

130 - Wernecke K

Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. [AJR Am J Roentgenol 1991;157:731-739.](#)

131 - Lencioni R

Lencioni R, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. [MAGMA 1998;7:76-87.](#)

132 - Strotzer M

Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, et al. Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. [Acta Radiol 1997;38:986-992.](#)

133 - Valls C

Valls C, Lopez E, Guma A, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. [AJR Am J Roentgenol 1998;170:1341-1347.](#)

134 - Baulieu F

Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. [Nucl Med Commun 2001;22:1295-1304.](#)

135 - Haider MA

Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? [Radiology 2002;225:137-142.](#)

136 - Pijl ME

Pijl ME, Wasser MN, Joekes EC, van De Velde CJ, Bloem JL. Metastases of Colorectal Carcinoma: Comparison of soft and hard copy helical CT interpretation. [Radiology 2003;227:747-751.](#)

137 - Oudkerk M

Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, et al. Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1-weighted MR imaging. [Radiology 1997;203:449-456.](#)

138 - Peterson MS

Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. [Radiology. 1996;201:337-345.](#)

139 - Soyer P

Soyer P, Levesque M, Caudron C et al. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. [J Comput Assist Tomogr 1993;17:67-74.](#)

140 - Matsuo M

Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, et al. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of gadolinium-and ferumoxide-enhanced MR imaging. [AJR Am J Roentgenol 2001;177:637-643.](#)

141 - Pijl ME

Pijl ME, Wasser MN, van Persijn van Meerten EL, et al. Comparison of inversion-recovery grad. [Radiology 1998;209:427-434.](#)

142 - Semelka RC

Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. [Radiology 1999;213:86-91.](#)

143 - Ward J

Ward J, Chen F, Guthrie JA, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. [Radiology 2000;214:159-166](#)

144 - del Frate C

del Frate C, Bazzocchi M, Mortelet KJ, et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. [Radiology 2002;225:766-772.](#)

145 - Soyer P

Soyer P, Laissy JP, Sibert A, et al. Hepatic metastases: detection with multisection FLASH MR imaging during gadolinium chelate-enhanced arterial portography. [Radiology 1993;189:401-405.](#)

146 - Soyer P

Soyer P, Laissy JP, Sibert A, et al. Focal hepatic masses: comparison of detection during arterial portography with MR imaging and CT. [Radiology 1994;190:737-740.](#)

147 - Ward J

Ward J, Guthrie JA, Wilson D, et al. Colorectal Hepatic Metastases: Detection with SPIO-enhanced Breath-hold MR Imaging--Comparison of Optimized Sequences. [Radiology 2003.](#)

148 - Boykin KN

Boykin KN, Zibari GB, Lilién DL, et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. [Am Surg 1999;65:1183-1185.](#)

149 - Delbeke D

Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. [J Nucl Med. 1997;38:1196-1201.](#)

150 - Rohren EM

Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. [Clin Nucl Med 2002;27:550-555.](#)

151 - Rydzewski B

Rydzewski B, Dehdashti F, Gordon BA, et al. Usefulness of intraoperative sonography for revealing hepatic metastases from colorectal cancer in patients selected for surgery after undergoing FDG PET. [AJR Am J Roentgenol 2002;178:353-358.](#)

152 - Yasuda S

Yasuda S, Makuuchi Y, Sadahiro S, et al. Colorectal cancer recurrence in the liver: detection by PET. [Tokai J Exp Clin Med 1998;23:167-171.](#)

153 - Ba-Ssalamah A

Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, et al. Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. [J Magn Reson Imaging 2000; 11:665-672](#)

154 - Vogl TJ

Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of

unenanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. [Eur Radiol 2003; 13:262-272](#)

155 - Furuhashi T

Furuhashi T, Okita K, Tsuruma T, et al. Efficacy of SPIO-MR imaging in the diagnosis of liver metastases from colorectal carcinomas. [Dig Surg 2003; 20:321-325](#)

156 - Kondo H

Kondo H, Kanematsu M, Hoshi H, et al. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. [AJR Am J Roentgenol 2000; 174:947-954](#)

157 - Matsuo M

Matsuo M, Kanematsu M, Inaba Y, et al. Pre-operative detection of malignant hepatic tumours: value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. [Clin Radiol 2001; 56:138-145](#)

158 - Li L

Li L, Liu LZ, Xie ZM, et al. Multi-phasic CT arterial portography and CT hepatic arteriography improving the accuracy of liver cancer detection. [World J Gastroenterol 2004; 10:3118-3121](#)

159 - Tanimoto A

Tanimoto A, Wakabayashi G, Shinmoto H, Nakatsuka S, Okuda S, Kuribayashi S. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging for focal hepatic lesions: a comparison with CT during arteriography plus CT during hepatic arteriography. [J Gastroenterol 2005; 40:371-380](#)

160 - von Schulless GK

von Schulless GK, Steinert HC, Hanny TF. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. [Radiology 2006;238:405-422](#)

161 - Barbot DJ

Barbot DJ, Marks JH, Feld RI, Liu JB, Rosato FE. Improved staging of liver tumors using laparoscopic intraoperative ultrasound. [J Surg Oncol 1997;64:63-67.](#)

162 - Hartley JE

Hartley JE, Kumar H, Drew PJ, et al. Laparoscopic ultrasound for the detection of hepatic metastases during laparoscopic colorectal cancer surgery. [Dis Colon Rectum 2000;43:320-324.](#)

163 - John TG

John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. [Ann Surg 1994;220:711-719.](#)

164 - Tsioulis GJ

Tsioulis GJ, Wood TF, Chung MH, Morton DL, Bilchik A. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography optimize the staging and resectability of intraabdominal neoplasms. [Surg Endosc 2001;15:1016-1019.](#)

165 - Ohlsson B

Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. [Br J Surg. 2002 ;89:757-762.](#)

166 - Nordlinger B

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. [Cancer 1996;77:1254-1262.](#)

167 - Penna C

Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. [Br Med Bull 2002;64:127-140.](#)

168 - D'Angelica M

D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, Cohen AM, Blumgart LH, Fong Y. Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. [J Am Coll Surg 1997;185:554-559.](#)

169 - [Weber SM](#)

Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. [Ann Surg Oncol 2000;7:643-650.](#)

170 - [Hemming AW](#)

Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. [Ann Surg 2003;237:686-691.](#)

171 - [Jaeck D](#)

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;84:977-980.](#)

172 - [Ambiru S](#)

Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. [Dis Colon Rectum 1999;42:632-639.](#)

173 - [Gayowski TJ](#)

Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. [Surgery 1994;116:703-710.](#)

174 - [Yamamoto J](#)

Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. [Br J Surg 1999;86:332-337.](#)

175 - [Liu CL](#)

Liu CL, Fan ST, Lo CM, Law WL, Ng IO, Wong J. Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. [Hong Kong Med J 2002;8:329-333.](#)

176 - [Fong Y](#)

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. [Ann Surg 1999;230:309-318.](#)

177 - [Fong Y](#)

Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. [J Clin Oncol 1997; 15:938-946.](#)

178 - [Inoue M](#)

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. [Ann Thorac Surg 2004;78:238-244.](#)

179 - [Reddy RH](#)

Reddy RH, Kumar B, Shah R, et al. Staged pulmonary and hepatic metastasectomy in colorectal cancer--is it worth it? [Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:151-154.](#)

180 - [Poon RT](#)

Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. [Ann Surg 2004;240:698-708.](#)

181 - [Belli G](#)

Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. [J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:607-613.](#)

182 - [DeMatteo RP](#)

DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. [J](#)

[Gastrointest Surg 2000;4:178-184.](#)

183 - Lodge JP

Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR, Bellamy MC. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. [Ann Surg 2000;231:471-479.](#)

184 - Hemming AW

Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. [Ann Surg 2002;235:850-858.](#)

185 - Hemming AW

Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Jr., Fujita S, Howard RJ. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. [Ann Surg 2004;239:712-719.](#)

186 - Dixon E

Dixon E, Vollmer CM, Jr., Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. [Am J Surg 2005;190:75-86.](#)

187 - Melendez JA

Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. [J Am Coll Surg 1998;187:620-625.](#)

188 - Jones RM

Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. [Br J Surg 1998;85:1058-1060.](#)

189 - Smyrniotis V

Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. [Am J Surg 2004;187:398-402.](#)

190 - Adam R

Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. [Ann Surg 2003;238:871-883.](#)

191 - Petrowsky H

Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. [Ann Surg 2002;235:863-871.](#)

192 - Suzuki S

Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. [Surgery 2001;129:421-428.](#)

193 - Takahashi S

Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. [Surgery 2003;133:627-634.](#)

194 - Elias D

Elias D, de Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. [Br J Surg 1999; 86:784-788.](#)

195 - Kokudo N

Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. [Hepatology 2001; 34:267-272.](#)

196 - Fusai G

Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer.

[Dig Surg 2003;20:481-496.](#)

197 - [Adam R](#)

Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. [Ann Surg 2000;232:777-785.](#)

198 - [Jaeck D](#)

Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. [Am J Surg 2003;185:221-229.](#)

199 - [Garcea G](#)

Garcea G, Polemonivi N, O'Leary E, Lloyd TD, Dennison AR, Berry DP. Two-stage liver resection and chemotherapy for bilobar colorectal liver metastases. [Eur J Surg Oncol 2004;30:759-764](#)

200 - [Dick EA](#)

Dick EA, Joarder R, de Jode M, et al. MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. [Clin Radiol 2003; 58:112-120.](#)

201 - [Dick EA](#)

Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM. Ablative therapy for liver tumours. [Gut 2002;50:733-739.](#)

202 - [Erce C](#)

Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. [Br J Surg 2003; 90:272-289.](#)

203 - [McGahan JP](#)

McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. [Invest Radiol 1990;25:267-270.](#)

204 - [Curley SA](#)

Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. [Ann Surg 1999;230:1-8.](#)

205 - [Solbiati L](#)

Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. [Eur J Ultrasound 2001;13:149-158.](#)

206 - [Mulier S](#)

Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. [Br J Surg 2002;89:1206-1222.](#)

207 - [Decadt B](#)

Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. [Lancet Oncol 2004;5:550-560.](#)

208 - [Mutsaerts EL](#)

Mutsaerts EL, Van CF, Krause R, et al. Initial experience with radiofrequency ablation for hepatic tumours in the Netherlands. [Eur J Surg Oncol 2003;29:731-734.](#)

209 - [Berber E](#)

Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of Survival After Radiofrequency Thermal Ablation of Colorectal Cancer Metastases to the Liver: A Prospective Study. [J Clin Oncol 2005;23:1358-1364.](#)

210 - [Gillams AR](#)

Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 2000;43:656-661.](#)

211 - [Oshowo A](#)

Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. [Br J Surg 2003;90:1240-1243.](#)

212 - Abdalla EK

Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. [Ann Surg 2004; 239:818-825.](#)

213 - White TJ

White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases - initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. [Dig Surg 2004;21:314-320.](#)

214 - Kuvshinoff BW

Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. [Surgery 2002;132:605-611.](#)

215 - Bleicher RJ

Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. [Ann Surg Oncol 2003;10:52-58.](#)

216 - Lencioni R

Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. [Eur Radiol 1998;8:1205-1211.](#)

217 - Jiang HC

Jiang HC, Liu LX, Piao DX, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. [World J Gastroenterol 2002;8:624-630.](#)

218 - Vogl TJ

Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. [Eur Radiol 1999;9:675-684.](#)

219 - Vogl TJ

Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). [Radiology 2002;225:367-377.](#)

220 - Adam R

Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. [Ann Surg 1997;225:39-8](#)

221 - Johnson LB

Johnson LB, Krebs TL, Van Echo D, et al. Cytoablative therapy with combined resection and cryosurgery for limited bilobar hepatic colorectal metastases. [Am J Surg 1997;174:610-613.](#)

222 - Ruers TJ

Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbes T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. [Br J Surg 2001;88:844-849.](#)

223 - Becker D

Becker D, Hansler JM, Strobel D, Hahn EG. Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results. [Langenbecks Arch Surg 1999;384:339-343.](#)

224 - Amin Z

Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). [Clin Radiol 1993; 48:166-171.](#)

225 - Uemura T

Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, et al. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. [Int J Mol Med](#)

[2000;5:173-179.](#)

226 - [Kinoshita H](#)

Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. [World J Surg 1986;10:803-808.](#)

227 - [Duncan JR](#)

Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, Brunt EM, Ponder KP. Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. [Radiology 1999;210:467-477.](#)

228 - [Shimamura T](#)

Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. [Surgery 1997;121:135-141.](#)

229 - [Lee KC](#)

Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. [World J Surg 1993;17:109-115.](#)

230 - [Wakabayashi H](#)

Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. [Surg Today 1997;27:403-410.](#)

231 - [Brancatisano R](#)

Brancatisano R, Isla A, Habib N. Is radical hepatic surgery safe? [Am J Surg 1998;175:161-163.](#)

232 - [Alexander HR](#)

Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. [Clin Cancer Res 2000;6:3062-3070.](#)

233 - [van der Zee J](#)

van der Zee J, Kroon BB, Nieweg OE, van de Merwe SA, Kampinga HH. Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. [Eur J Cancer 1997;33:1546-1550.](#)

234 - [Hafstrom LR](#)

Hafstrom LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindner PG, Bengtsson A, Tidebrant G, Schersten TS. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. [Surg Oncol 1994;3:103-108.](#)

235 - [Aigner KR](#)

Aigner KR, Walther H, Tonn JC, Link KH, Schoch P, Schwemmler K. Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancers]. [Onkologie 1984;7:13-21.](#)

236 - [Aigner KR](#)

Aigner KR, Walther H, Link KH. Isolated liver perfusion with MMC/5-FU; surgical technique, pharmacokinetics, clinical results. [Contr Oncol 1988;29:229-246.](#)

237 - [Oldhafer KJ](#)

Oldhafer KJ, Lang H, Frerker M, et al. First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis. [Surgery 1998;123:622-631.](#)

238 - [de Vries MR](#)

de Vries MR, Rinkes IH, van de Velde CJ, et al. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan: experimental studies in pigs and phase I data from humans. [Recent Results Cancer Res 1998;147:107-119.](#)

239 - [Marinelli A](#)

Marinelli A, van Dierendonck JH, van Brakel GM, et al. Increasing the effective concentration of melphalan in experimental rat liver tumours: comparison of isolated liver perfusion and hepatic artery infusion. [Br J Cancer 1991;64:1069-1075.](#)

240 - Rothbarth J

Rothbarth J, Vahrmeijer AL, Mulder GJ. Modulation of cytostatic efficacy of melphalan by glutathione: mechanisms and efficacy. [Chem Biol Interact 2002;140:93-107.](#)

241 - Skibba JL

Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumoricidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. [Arch Surg 1986;121:1266-1271.](#)

242 - Schwemmler K

Schwemmler K, Link KH, Rieck B. Rationale and indications for perfusion in liver tumors: current data. [World J Surg 1987;11:534-540.](#)

243 - Lindner P

Lindner P, Fjalling M, Hafstrom L. Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumour necrosis factor alpha and melphalan. [Eur J Surg Oncol 1999;25:179-185.](#)

244 - Alexander HR Jr

Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. [Clin Cancer Res 2003 ;9:6343-6349](#)

245 - Noter SL

Noter SL, Rothbarth J, Pijl ME, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. [Melanoma Res. 2004;14:67-72.](#)

246 - Colorectal Cancer Collaborative Group

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. [BMJ 2000;3421:531-535.](#)

247 - Jonker DJ

Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. [Br J Cancer 2000;82:1789-1794.](#)

248 - Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group

Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. [J Clin Oncol 1992;10:904-911.](#)

249 - Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project

Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. [J Clin Oncol 10:896-903, 1992.](#)

250 - Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project

Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-analysis of randomised trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:960-969.

251 - Meta-analysis Group in Cancer

Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. [J Clin Oncol 1998; 16:301-308.](#)

252 - Buyse M

Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. [Lancet 2000; 356:373-378.](#)

253 - Meta-analysis Group in Cancer

Meta-analysis Group in Cancer. Alpha-interferon does not increase the efficacy of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001;84:611-620.

254 - Thirion P

Thirion P, Wolmark N, Haddad E, et al. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal cancer

confined to the liver: a re-analysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. [Ann Oncol 1999;10:1317-1320.](#)

255 - Rougier P

Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. [Lancet 1998;352:1407-1412.](#)

256 - André T

André T, Louvet C, Raymond E, et al. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. [Ann Oncol 1998;9:1251-1253.](#)

257 - Brienza S

Brienza S, Bensmaine M, Soulie P, et al. Oxaliplatin added to 5-fluorouracil-based therapy (5-FU+/- FA) in the treatment of 5-FU pretreated patients with advanced colorectal carcinoma: results from the European compassionate-use program. [Ann Oncol 1999;10:1311-1316.](#)

258 - Meta-analysis Group in Cancer

Meta-Analysis Group In Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. [J Natl Cancer Inst 1996;88:252-258.](#)

259 - Kemeny N

Kemeny N, Daly J, Reichmann B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. [Ann Internal Med 1987;107:459-465.](#)

260 - Chang AE

Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al: A prospective randomised trial of regional versus continuous 5-fluorodeoxuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. [Ann Surg 1987;206:685-693.](#)

261 - Hohn DC

Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al: A randomised trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group Trial. [J Clin Oncol 1989; 7:1646-1654.](#)

262 - Hunt T

Hunt T, Flowerdew A, Birch S, et al. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. [Br J Surg 1990;77:779-782.](#)

263 - Kirk Martin J

Kirk Martin J, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. [Arch Surg 1990;125:1022-1027.](#)

264 - Wagman LD

Wagman LD, Kemeny MM, Leong LL, et al: A prospective evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. [J Clin Oncol 1990;8:1885-1893.](#)

265 - Rougier P

Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long term results of a prospective randomised trial. [J Clin Oncol 1992;10:1112-1118.](#)

266 - Allen-Mersh TG

Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. [Lancet 1994;344:1255-1260.](#)

267 - Safi F

Safi F, Bittner R, Roscher R, et al, Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal carcinoma

(continuous intraarterial versus continuous intraarterial/intravenous therapy). [Cancer 1989; 64:379-387.](#)

268 - Lorenz M

Lorenz M, Hottenrott C, Maier P, et al: Continuous regional treatment with fluoropyrimidines for metastases from colorectal carcinomas: influence of modulation with leucovorin. [Semin Oncol 1992; 19:163-170.](#)

269 - Allen-Mersh TG

Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al: Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. [Eur J Surg Oncol 2000;26:468-473.](#)

270 - Kemeny N

Kemeny N, Cohen A, Seiter K, et al: Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. [J Clin Oncol 1993;11:330-335.](#)

271 - Inoue H

Inoue H, Kobayashi H, Itoh Y, Shinohara S. Treatment of liver metastases by arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension. [Acta Radiol 1989;30:603-608.](#)

272 - Goldberg J

Goldberg J, Kerr D, Wilmott N, et al. Regional chemotherapy for colorectal livermetastases: a phase II evaluation of targeted hepatic arterial 5FU for colorectal liver metastases. [Br J Surg 1990;77:1238-1240.](#)

273 - Civalleri D

Civalleri D, Pector J, Hakansson L, et al. Treatment of patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer by chemo-occlusion with degradable microspheres. [Br J Surg 1994;81:1338-1341.](#)

274 - Müller H

Müller H, Nakchbandi W, Chatzissavvidis I, et al. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and chemoembolization with melphalan in the treatment of disseminated colorectal liver metastases. [EJSO 2001;27:652-661.](#)

275 - Naredi P

Naredi P, Oman M, Blind P, et al. A comparison between hepatic artery ligation and portal 5-FU infusion versus 5-FU intra arterial infusion for colorectal liver metastases. [EJSO 2003;29:459-466.](#)

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep colorectale levermetastasen

Prof. Dr. J. Stoker, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter

Prof. Dr. J.W. Greve*, chirurg, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht, vice-voorzitter.

Andere leden van de werkgroep in alfabetische volgorde

- Drs. S. Bipat, onderzoekster, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. P.M.M. Bossuyt, methodoloog en epidemioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A Cats, Maag, darm en leverarts, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
- Dr. E.F.I. Comans*, nucleair geneeskundige, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. R.L.H.Jansen*, medisch-oncoloog, Academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Dr. M.E.J. Pijl, radioloog, Martini Ziekenhuis, Groningen
- Dr. A.S.Th. Planting*, internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Rotterdam
- Prof. Dr. R.A. Tollenaar, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. Dr. T.M. van Gulik, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. M.S. van Leeuwen, radioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Prof. Dr. J.N.M. IJzermans, chirurg, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Rotterdam

* Tevens lid van de werkgroep gastrointestinale tumoren van de Vereniging van Integraal Kanker Centra (VIKC)

2. Evaluatie van de diagnostiek van patiënten met colorectale levermetastasen

Evaluatie van de diagnostiek van patiënten met colorectale levermetastasen

Uw specialisme:

Datum:

Staf:

Ja, jaar van registratie specialisme:

Nee

Ziekenhuis:

Bij de in de tekst aangegeven opties de relevante opties aangeven met een (Ö) of (X), behalve als anders aangegeven.

Diagnostiek

Er is grote variatie in het beleid ter diagnostisering van levermetastasen bij patiënten met colorectaal carcinoom; zowel in de eerste als in de tweede groep. Omdat er in de eerste groep niet meteen wordt gestart met de behandeling, vindt er over het algemeen ook geen beeldvormend diagnostische work-up als de tweede groep patiënten.

In de tweede groep vindt er uitgebreid diagnostiek plaats. Voor de screening (detectie) op levermetastasen wordt een beeldvormend onderzoek verricht. Indien blijkt te zijn, kan er aansluitend hieraan een vervolg beeldvormend onderzoek (bijvoorbeeld Computer Tomografie (CT), MRI of PET) worden verricht, en voor de bepaling van de resectabiliteit. (**vraag 3**).

In sommige gevallen kan deze getrapte diagnostiek geheel binnen één beeldvormend onderzoek vervat worden, zowel in de eerste als in de tweede groep. (**vraag 4**).

Bij sommige patiënten blijft de diagnostiek niet altijd beperkt tot een non-invasief beeldvormend onderzoek, maar kan ook een invasief onderzoek worden verricht om de uiteindelijke resectabiliteit te bepalen (**vraag 5**).

Er bestaat ook de mogelijkheid onder geleiding van beeldvormend onderzoek te punteren (**vraag 6**).

Naast de variatie in beeldvormende onderzoeken is er ook een enorme variatie in de uitvoering (technieken) van deze onderzoeken.

1. Over welke beeldvormende technieken beschikt U in Uw ziekenhuis?

(Meerdere antwoorden mogelijk)

Echografie

CT

MRI

PET

Anders, namelijk.....

2a. Wordt er in Uw ziekenhuis beeldvormend onderzoek verricht voor de detectie van synchrone levermetastasen?

Ja

Altijd

Meestal

Soms

Nee, ga naar vraag 3

2b. Welke beeldvormende technieken worden bij dit onderzoek gebruikt?

(Meerdere antwoorden mogelijk)

Echografie

Anders, namelijk.....

Bij *metachrone levermetastasen* wordt er in de meeste gevallen een initieel beeldvormend onderzoek (echografie en/of hieraan een vervolg onderzoek (*CT, MRI en/of PET*)) verricht voor laesie kwantificering, laesie karakterisering en bepa

3a. Welke beeldvormende technieken worden verricht als initieel beeldvormend onderzoek voor de detectie van

Echografie

Altijd

Meestal

Soms

CT

Altijd

Meestal

Soms

Anders, namelijk.....

3b. En welke beeldvormende technieken worden gebruikt voor het vervolg onderzoek?

CT

Altijd

Meestal

Soms

MRI

Altijd

Meestal

Soms

PET

Altijd

Meestal

Soms

Anders, namelijk.....

De getrapte diagnostiek zoals hierboven beschreven kan ook worden vervat in één beeldvormend onderzoek, dat zowel

4a. Wordt er in Uw ziekenhuis gebruik gemaakt van deze 'all-in-one' diagnose?

Ja

Altijd

Meestal

Soms

Nee, ga naar vraag 5

4b. Welke beeldvormende technieken worden voor dit doel verricht?

CT

MRI

- PET
- Anders, namelijk.....

In verschillende centra wordt er additioneel een minimaal invasief onderzoek (laparoscopie en/of laparoscopische echo)

5. Wordt er in Uw ziekenhuis invasief diagnostisch onderzoek verricht?

- Ja
 - Altijd
 - Meestal
 - Soms

Wat is het additioneel onderzoek?

- Nee, ga naar vraag 6

De mogelijkheid bestaat om onder geleiding van de beeldvormende onderzoeken een cytologische punctie en/of een h

6. Wordt dit in Uw ziekenhuis ook uitgevoerd?

- Ja
 - Altijd
 - Bij twijfel
 - Onder geleiding van welk onderzoek?
 - Type naald:.....

- Nee, ga naar vraag 7

Er is niet alleen sprake van variatie in beeldvormende onderzoeken, maar ook van grote variatie in technieken van de die reden zijn wij zeer geïnteresseerd in de specifieke protocollen zoals ze op Uw afdeling worden toegepast.

7. Wilt U daarom de protocollen, toegepast in Uw ziekenhuis beschrijven?

Indien er per techniek meerdere apparaten beschikbaar zijn, wilt U dan de gegevens van de machine geven die Gezien de specifieke techniek vragen verdient het de voorkeur om dit deel van dit formulier samen met of door

Transabdominale Echografie

Probe echo

- Convex
- Anders, namelijk

De probe (transducer) frequency:.....Mhz

Type Echo

- Alleen gray scale
- Alleen tissue harmonic imaging
- Gray scale en harmonic imaging

Echocontrastmiddel

- Ja, graag type en dosis aangeven:
En op welke indicatie?:.....
- Nee

Computer Tomografie

CT scanner: betreft het hier een conventionele, single slice of Multislice Spiraal CT?

- Conventionele CT
- Single slice Spiraal CT
- Multislice Spiraal CT: *aantal detectorringen:*

Fasen: Betreft het hier 1-fase, 2-fasen, 3-fasen of 4-fasen scanning?

- 1-fase (portale fase)
- 2-fasen (arteriele en portale fase)
- 2-fasen (blanco en portale fase)

- 3-fasen (arteriele, portale en late fase)
- 4-fasen (blanco, arteriele, portale en late fase)
- Anders, namelijk.....

Plakdikte (Graag de plakdikte per fase aangeven)

Blanco fase: mm
Arteriele fase: mm
Portale fase: mm
Late fase: mm

Collimatie (Graag de collimatie per fase aangeven)

Blanco fase: mm
Arteriele fase: mm
Portale fase: mm
Late fase: mm

Table Speed (Graag table speed per fase aangeven)

Blanco fase: mm/sec
Arteriele fase: mm/sec
Portale fase: mm/sec
Late fase: mm/sec

Pitch (Graag de pitch per fase aangeven)

Blanco fase:
Arteriele fase:
Portale fase:
Late fase:

Reconstructieindex

Blanco fase:
Arteriele fase:
Portale fase:
Late fase:

Contrastinjectie: betreft het hier bolus timing of vaste timing?

Bolus timing

- Test bolus
- Threshold

Vaste timing, na hoeveel secondes.

- Arteriele fase:sec
- Portale fase:sec
- Late fase:.....sec

Contrastmiddel (Graag hoeveelheid en Merk aangeven)

Hoeveelheid contrast: ml
..... ml/kg lichaamsgewicht
Gram Jodium gr of eventueel merk contrast:

Magnetic Resonance Imaging

Over hoeveel MRI-machines beschikt uw ziekenhuis?
Veldsterkte:.....T

Type coil

- Body coil
- Oppervlaktespoel
- Phased array (synergy) coil
- Anders, namelijk

Contrastmiddel: wordt er intraveneus contrast toegediend?

Zo ja, welk middel

- Gadolinium of vergelijkbaar product
- Leverspecifiek contrastmiddel, welk
 - Endorem/Resovist
 - Teslascan
 - Multi Hance
 - Anders,

Nee

Sequenties (Graag sequenties aangeven, meerdere antwoorden mogelijk)

- T1W-SE
- T1W-GRE
- T1W-FSE
- T1W-FATSAT
- T2W-SE
- T2W-GRE
- T2W-FSE
- T2W-FATSAT
- Dynamische sequentie
- Anders, namelijk:

Plakdikte

Wat is de minimale plakdikte?: mm

FDG-PET

Type scanner

- Dedicated full ring
- Hybrid
- Anders, namelijk.....

Hoeveelheid FDG:MBq

Emission scan time/tijd na injectie:.....min/.....min

Beoordeling

- Kwalitatief
- Kwantitatief

Image reconstructie

- Filtered back projection
- Iterative reconstruction
- Anders, namelijk.....

8. Waardoor wordt de keuze voor de toepassing van de beeldvormende onderzoeken en technieken beïnvloed? Wilt U de volgorde van belangrijkheid met cijfers aangeven, beginnend met 1 voor de belangrijkste factor?

Aanwijzingen in de literatuur

Logistiek:

- Beschikbaarheid
- Kosten
- Mankracht
- Wachlijsten

De werkgroep ontwikkeling richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van colorectale levermetastasen' dankt U voor

3. Evaluatie van de behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen

Evaluatie van de behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen

Uw specialisme:.. . ..

Datum:

Staf:

Ja, jaar van registratie specialisme:

Nee

Ziekenhuis:

Aangezien de behandelingsstrategieën worden verricht door verschillende specialisten (v.b resectie door chirurg) vragen te kunnen beantwoorden. Wilt U in dat geval de vragen zoveel mogelijk in multidisciplinair verband (i.e. multidisciplinair) te beantwoorden?

Behandeling

Er is een enorme variatie in behandelingsvormen bij patiënten met colorectale levermetastasen. Patiënten kunnen in a (curatieve) of palliatieve behandeling. Er is daarbij ook variatie binnen deze behandelingsvormen bijv. RF ablatie of resectie in ziekenhuis.

Curatieve behandeling

Resectie

De resectabiliteit van colorectale levermetastasen wordt met name bepaald door resultaten van beeldvormend diagnostisch onderzoek.

1a. Van welke factoren hangt de resectabiliteit van levermetastasen af?

(meerdere antwoorden mogelijk)

Levermetastasen

Aantal laesies

Grootte van de laesies

Lokalisaties van de laesies (unilobair of bilobair)

Geen extrahepatische metastasen

Anatomisch structuur van de lever

R0-resectie levermetastasen

Primaire tumor

Stadium van primaire tumor

Differentiatiegraad van primaire tumor

Patient

Leeftijd van de patiënt

Geslacht van de patiënt

Klinische toestand van de patiënt

Wens van de patiënt

Andere factoren

Lymfeklieren

Tijd tussen primaire tumor en ontstaan metachrone levermetastasen

Anders, namelijk.....

1b. Wordt er in uw ziekenhuis chirurgische resecties uitgevoerd?

Ja, ga verder met vraag 1c.

Nee, ga verder met vraag 1d

1c. Welke chirurgische techniek (en) wordt (en) in Uw ziekenhuis uitgevoerd?

Hemi-hepatectomie

Segmentresecties

Multisegmentale resectie

Wigexcisie

Combinatie resectie en lokale ablatie (multiple metastasen)

Anders, namelijk.....

Neoadjuvante/adjuvante chemotherapie

Om de resultaten van chirurgie te verbeteren krijgen sommige patiënten met resectabele metastasen neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.

1d. Komen patiënten met resectabele metastasen in aanmerking voor neoadjuvant en/of adjuvante therapie?

Ja

Altijd

Meestal

Soms

Alleen in trial verband, ga naar vraag 1e

Nee, ga naar vraag 2

1e. Hoe worden deze patiënten behandeld? Graag het schema (duur, middelen en dosis) aangeven (*schema kan Neoadjuvant therapie:*

.....
Adjuvante therapie:
.....

Porta-embolisatie

In sommige gevallen is resectie niet mogelijk omdat het resterende volume leverparenchym te klein wordt geschat (risico op porta-embolisatie ondergaan. Deze behandelingsstrategie zorgt voor hypertrofie van de resterende leverparenchym, e

2a. Wordt deze behandelingsstrategie toegepast in Uw ziekenhuis?

Ja, ga naar vraag 2b

Nee, ga naar vraag 3

2b. Van welke factoren hangt dit af?

Ablatie

Indien resectie niet mogelijk is vanwege de locatie van de metastasen, het resterende volume leverparenchym of de tumor, kan thermo-ablatie hetzij door te bevriezen (cryo-ablatie), hetzij door te verhitten (RF of laser ablatie).

3a. Voor welke therapievorm(en) komen patiënten met niet-resectabele tumoren in aanmerking?

Cryo-ablatie

RF-ablatie

Peroperatieve RF ablatie

Percutane RF ablatie

Laser-ablatie

3b. Welke van de bovengenoemde behandelingsvormen worden in Uw ziekenhuis toegepast?
.....

3b. Wat zijn de criteria voor cryo-ablatie en/of radio-frequency en/of laser-ablatie?

Criteria cryo-ablatie:.....

Criteria RF-ablatie:.....

Criteria laser-ablatie:.....
.....
.....
.....

Leverperfusie

Bij patiënten met multipole niet resectabele metastasen kan geïsoleerde leverperfusie worden overwogen, waarbij de lever

4. Neemt U deze behandelingsstrategie in overweging bij deze patiënten?

Ja

Nee

Palliatieve behandeling

De groep patiënten met uitgebreide metastasen komt alleen maar in aanmerking voor palliatieve therapie, te weten systemische

5a Krijgen deze patiënten systemische en/of regionale chemotherapie?

(Meerdere antwoorden mogelijk)

Systemische chemotherapie

Regionale chemotherapie

Zowel systemische als regionale chemotherapie

5b. Waar hangt de keuze voor het geven van systemische en/of regionale chemotherapie van af?.....

5c. Hoe ziet het schema van systemische chemotherapie uit? Graag duur, dosis en middelen aangeven (schematische afbeelding)

.....

5d. Hoe ziet het schema van regionale chemotherapie uit? Graag duur, dosis en middelen aangeven (eventueel afbeelding)

.....

De werkgroep ontwikkeling richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van colorectale levermetastasen' dankt U voor de moeite.

4. Evaluatie diagnostiek en behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen

Evaluatie diagnostiek en behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen

Uw functie: Datum:

Uw specialisme:

Jaar van registratie:.....

Ziekenhuis:

De volgende vragen betreffen enige algemene vragen over het aantal patiënten per specialisme, beleidsbepaling en beleid. Afhankelijk van de locatie, instelling, beschikbaar van faciliteiten zal het aantal patiënten per instituut verschillen. Derhalve:

1. Is er een sluitende registratie in Uw ziekenhuis of regio?

Ja, ga naar vraag 2

Nee, ga naar vraag 3

2. Hoeveel patiënten met colorectale lever metastasen ziet U in Uw ziekenhuis gemiddeld per jaar?

Diagnostiek:

Curatieve therapie:.....

Palliatieve therapie:.....

Bij de beleidsbepaling van de diagnostiek en behandeling speelt het samenwerkingsverband tussen verschillende specialismen een belangrijke rol.

3. Welke specialismen spelen de voornaamste rol bij de beleidsbepaling?

Chirurgie

Medische oncologie

Gastroenterologie

Radiologie

Nucleaire geneeskunde

Internist

Anders, namelijk.....

In een aantal ziekenhuizen bestaan er al richtlijnen voor de diagnostiek en/of behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen.

4. Bestaan er in Uw ziekenhuis richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van deze patiënten?

Ja, wilt u deze dan bij dit evaluatieformulier voegen en verder gaan met vraag 5

Nee, ga verder met vraag 6

5. Wilt U wijzigingen in de bestaande richtlijnen?

Ja, welke:.....

.....

.....

.....

Nee, ga verder met vraag 7

6. Bent U voorstander van het ontwikkelen van richtlijnen binnen Uw ziekenhuis voor deze groep patiënten?

Ja, waarom:.....

.....

.....

.....

.....

Nee, waarom niet:.....

.....

.....

.....

7. Vindt er gestructureerd overleg plaats met andere specialisten of specialismen?

Ja, hoe vaak vindt dit plaats?

Nee, waarom niet?.....

.....
.....
.....

8. Vindt er gestructureerd overleg plaats met specialisten van een ziekenhuis, van meerdere ziekenhuizen of met

Ziekenhuis

Meerdere ziekenhuizen

Integraal Kanker Centrum

9. Wordt er in Uw ziekenhuis onderzoek gedaan op het gebied van diagnostiek en behandeling (zowel curatieve

Ja, op welke gebied (gebieden)?

Diagnostiek:.....

Curatieve behandeling:.....

Palliatieve behandeling:

Nee

10. Zijn er nog knelpunten in het beleid van patiënten met colorectale levermetastasen (b.v. problemen met ver

.....
.....
.....
.....

De werkgroep ontwikkeling richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van colorectale levermetastasen' dankt U voor

5. Literatuur zoekstrategie diagnose van colorectale levermetastasen

Diagnosis

Literatuur zoekstrategie diagnose van colorectale levermetastasen (Zoekstrategie volgens Deville W.L.J.M et al)

Ziekte: Colorectal Neoplasms

Diagnostic tests: Laparoscopy Ultrasonography, Computed tomography, Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography

Uitkomst: Lever metastases

Methodologische filters: standaard uit Medline (in Embase en CINAHL ingetypt)

Medline

("Colorectal Neoplasms"[MESH]) AND ("Liver neoplasms" [MESH]) AND ("Laparoscopy"[MESH] OR "Tomography, Computed"[MESH] OR "Ultrasonography"[MESH]) AND (sensitivity and specificity [MESH] OR specificity [WORD] OR false negative [WORD])

Behandeling

Literatuur zoekstrategie behandeling van colorectale levermetastasen (Zoekstrategie volgens Assendelft W.J. et al)

Ziekte: Colorectale levermetastases

Interventie: Surgery, Chemotherapy, Ablatie etc

Uitkomst: Survival, mortality etc

MEDLINE

("Colorectal Neoplasms"[MESH]) AND ("Liver Neoplasms" [MESH]) AND ("surgery"[MESH] OR "Hepatectomy"[MESH] OR "Palliative Care"[MESH] OR "drug therapy"[MESH] OR "Antineoplastic Agents"[MESH] OR "Infusions, Intra-Arterial"[MESH] OR "survival"[MESH] OR "mortality"[MESH] OR "Morbidity"[MESH])

EMBASE

(Colorectal Cancer[MESH]) AND ("Liver metastasis" [MESH])

CINAHL/SUMSEARCH

((Colorectal Neoplasm [MESH] AND ((Liver Neoplasms [MESH]) OR (Neoplasm Metastasis [MESH])))

Web Of Science/CANCERLIT (met losse woorden)

Colorectal cancer AND liver metastases OR hepatic metastasis

COCHRANE (met losse woorden)

Colorectal cancer AND liver metastases OR hepatic metastasis

6. DIAGNOSIS OF LIVER METASTASES

DIAGNOSIS OF LIVER METASTASES

Study number	Initials observer	Date
--------------	-------------------	------

Study number	Initials observer	Date
		Title: [] First author: [] Journal: [] Year of publication: [].. [].. [] Study period: [] to [] Country of origin: []

Inclusion criteria	YES	NO
1. Articles in the English/German/French language		
2. CT, MRI or PET to identify and characterize liver metastases		
3. Findings at histopathology, intra-operative findings, intraoperative ultrasound and/or follow-up used as reference standard		
5. Positive criteria for CT, MRI or PET defined		
6. Absolute numbers of true-positive, false-negative, true-negative and false-positive results available		

Exclusion criteria	YES	NO
Results presented are combination of different imaging modalities and cannot be differentiated for single tests.		

Study selected based on inclusion and exclusion criteria () Yes () No

Is the aim of this study to evaluate synchrone or metachrone liver metastases?

Synchrone

Metachrone

Synchrone and metachrone simultaneously

Qualitative analysis (QUADAS)

Item	Yes	No	Unclear
1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?			
2 Were selection criteria clearly described?			
3 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?			
4 Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?			
5 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?			
6 Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?			
7 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?			
8a Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?			
8b Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?			
9a Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?			
9b Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?			
10. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?			
11. Were uninterpretable/ intermediate test results reported?			
12. Were withdrawals from the study explained?			
13 Was the data collected after the research question was defined?			

Description of study population

Disease severity (stage tumor):

Age:

Sex ratio:

Description of diagnostic tests:

CT

Helical

Single slice helical CT

Multiple slice helical CT

Non-helical

Slice thickness: □□□□□.□.

Amount contrast agent: □□□□□ml or □□□□□□□.gr Iodine

Number of phases: □□□□□□□□□□□□□□□□

Timing: □□□□□□□□□□□□□□□□. □□□□□□□□.

MRI

Magnetic field strength: □□□□.T

Contrast agent (type): ...
 Sequences: ...
 Coil
 Body coil
 Phased array coil
 Slice thickness:

PET
System type
 Dedicated full ring
 Other
Amount of tracer: ...

Type of imaging analysis
 Qualitative
 Quantitative

Data-acquisition
 timing of scanning:
 time of scanning per bedposition:

Description of interpretation of diagnostic tests:
Were results presented concerning identification of lesions and/or characterisation of the lesions?
 Identification of lesions
 Characterisation of lesions

Was a confidence rating used for identification of lesions?
 Yes, a confidence rating was used for identification
 Percentage of uncertain lesions was .
 No confidence rating was used for identification

In case results on characterization were reported, these results were presented as:
 Benign versus malignant
 Cyst/haemangioma (benign) versus solid lesions (malignant)
 Detailed subcharacterisation of lesions: cyst, haemangioma, metastases, adenoma

Were criteria defined for these categories of lesions used in this paper?
 Yes
 No

Description of reference tests:
 Intraoperative findings (palpation)
 Intraoperative Ultrasound, transducer ...
 Pathology
 1. No description
 2. Description (staining, lamination, thickness of slices)
 Follow-up (time interval, frequencies and modality):
...
...

Imaging modality and technique: Criteria defined as positive for liver metastase

	Reference test	
Diagnostic test	+	-
+		
-		

Imaging modality and technique: Criteria defined as positive for liver metastase

	Reference test	
Diagnostic test	+	-
+		
-		

Association stage primary tumor (Dukes) and the presence of liver metastases

	Number of patient per stage	Number of patients with liver metastases
Dukes A		
Dukes B		
Dukes C		
Dukes D		

7. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontrole- onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende: diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipiele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies	
1	systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

8. Samenvatting

Inleiding

Colorectaal carcinoom is een frequent voorkomende tumor en op één na de belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaak. Het colorectaal carcinoom ontwikkelt uiteindelijk levermetastasen. Bij deze patiënten is een in opzet curatieve resectie van de metastasen mogelijk. Bij curatieve resectie.^{2 3 4 5}

Als een curatieve resectie niet mogelijk is, kan voor andere behandlungsstrategieën worden gekozen, waaronder locale ablatie (RFA). Deze is gebaseerd op het verhitten van weefsel, waardoor denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van het tumorweefsel wordt bereikt. Chemotherapie (systemisch) wordt overwegend toegepast als palliatieve behandeling. Als resectie niet mogelijk is, omdat het resterende volume leverparenchym te klein wordt geschat en er een kans op portal hypertensie is, kan een portocaval shunt worden geplaatst. Bij de keuze van de juiste individuele behandeling voor een patient spelen beeldvormende technieken een belangrijke rol.

tomografie (CT), magnetic resonance imaging (MRI) en positron emission tomografie met FDG (FDG-PET) zijn de beste work-up.^{34 35 36 37}

Aanleiding

Er bestaat veel discussie over de plaats van CT, MRI en FDG-PET bij de detectie van levermetastasen. De discussie over de diagnostische (meer)waarde van deze modaliteiten.^{29 30 31} De verwachting is dat FDG-PET een belangrijke rol zal spelen. Over de plaats van CT thorax in plaats van X-thorax, bij de detectie van longmetastasen is er geen duidelijkheid. In een X-thorax voor de detectie van longmetastasen, maar levert ook veel fout positieven op, met alle gevolgen van dien.^{38 39} De rol van diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is evenmin eenduidig. Diagnostische laparoscopie onderzoek potentieel resectabel lijken, de prevalentie van extrahepatische afwijkingen laag is en daardoor de waarde van. Bij patiënten die in aanmerking komen voor resectie, worden geen cytologische/histologische puncties verricht. Bij patiënten van punctie bevestigd. Punctie heeft als consequentie het mogelijk ontwikkelen van entmetastasen. Het is echter niet duidelijk. Er zijn meerdere factoren die een rol spelen bij de bepaling van resectabiliteit: het aantal metastasen en hun omvang, de afstand naar een meer agressieve benadering bij bilobaire metastasen, bij beperkte extrahepatische metastasering en bij krappe bestaan er twijfels.

Door de introductie van nieuwe behandelingstechnieken zoals ablatie, selectieve porta embolisatie, geïsoleerde leverperfusion is toegevoegd.^{6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20} Over de RFA zijn er vooral twijfels over de uitgebreidheid van de toepassing. Geïsoleerde leverperfusion wordt alleen in onderzoeksverband in het Leids Universitair Medisch Centrum en Erasmus Medisch Centrum complicaties.

Patiënten die potentieel resectabel zijn, maar een te kleine restlever hebben en dus een risico lopen op post-operatief resterende leverparenchym hypertrofieren, waardoor een in eerste instantie te kleine restlever tot voldoende volume kan worden hersteld.

Doel

Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de praktijk, op basis van de stand van wetenschappelijke kennis, voor de zorg samengevat in het stroomdiagram.

Screening

De waarde van screening op levermetastasen bij patiënten met colorectaal carcinoom staat ter discussie. Er bestaan in de literatuur verschillende opvattingen. De werkgroep stelt voor om CEA te gebruiken als marker, indien CEA verhoogd was ten tijde van de detectie van de primaire tumor. Colorectale levermetastasen zal naar verwachting een winst in termen van overleving te behalen zijn. Dit blijkt uit een aantal eenduidige literatuur over de kosteneffectiviteit van intensieve follow-up.^{46 47 48 49}

Diagnostiek

Naast anamnese en laboratorium onderzoek (CEA), spelen beeldvormende technieken (echografie, CT, MRI en FDG-PET) belangrijke rollen. Er zijn drie belangrijke momenten in de work-up waarop beeldvorming een rol speelt:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen)
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van lever metastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

Detectie levermetastasen

- Ten tijde van resectie van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor een goede uitgangssituatie een spiraal CT te maken, anderzijds, om het aanvullende beleid te bepalen, te weten het wel of niet starten van adjuvante chemotherapie.
- Voor de detectie van metachrone levermetastasen in de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor kan beeldvorming beperkt blijven tot echografie, als de lever als geheel echografisch goed te beoordelen is.
- Als de lever echografisch niet goed te beoordelen is, of als CEA verhoging niet te verklaren valt, of als resectabiliteit van de levermetastasen. Voor de detectie van levermetastasen blijkt MRI met Gadolinium (Gd) of MRI met contrastmiddel (> 45 gr Jodium) of MRI met contrastmiddel (Gd of SPIO), hangt vooral af van de lokale situatie.
- Voor FDG-PET als primair diagnostisch modaliteit bij de detectie van levermetastasen is op dit moment geen plaats. FDG-PET onderzoek te verrichten. FDG-PET blijkt namelijk wel van waarde voor de detectie van levermetastasen.

Detectie extrahepatische afwijkingen

- Ten tijde van de behandeling van de primaire tumor wordt geadviseerd om voor het aantonen van longhaarden een CT thorax te maken, specifiek, niet te karakteriseren laesies. Als CT thorax wordt overwogen, in plaats van X-thorax, dient opgelet te worden. X-thorax blijkt de additionele waarde van CT thorax beperkt te zijn.^{52 53}
- In de follow-up periode, na behandeling van de primaire tumor, worden weinig extrahepatische afwijkingen (longaandoeningen) worden toch geadviseerd om ten tijde van de CT-lever, aansluitend ook de gehele buik in beeld te brengen. Er wordt geëvalueerd. Ook hier geldt dat voor het aantonen van longhaarden CT thorax i

waarde CT thorax bij negatieve X-thorax.^{52 53}

- Voor het aantonen van extrahepatische ziekte kan ook worden overwogen om een FDG-PET te verrichten bij patiënten met extrahepatische afwijkingen.⁵⁴ Bovendien blijkt uit de voorlopige resultaten van de POLEM studie, dat door toepassing van PET-CT de detectie van extrahepatische metastasen is verminderd. Er dient wel opgemerkt te worden dat dit gebaseerd is op voorlopige resultaten. De uiteindelijke resultaten zijn nog niet bekend.

PET-CT

Indien men beschikt over een PET-CT scanner en er voldoende expertise aanwezig is kan de voorkeur worden gegeven aan PET-CT (voor de detectie van levermetastasen en extrahepatische afwijkingen). Uit een aantal onderzoeken blijkt namelijk dat PET-CT levermetastasen, en extrahepatische afwijkingen, beter detecteert dan CT. Dit geldt vooral voor een sterke toename in de beschikbaarheid van PET-CT scanners in Nederland.

Diagnostische laparoscopie

Voor de diagnostische laparoscopie is er geen plaats in de routinepraktijk. Dit is gebaseerd op de lage prevalentie van kleine levermetastasen (worden meegereseceerd) en de invasiviteit van de diagnostische laparoscopie. Na uitgebreide resectie van levermetastasen.

Aanvullend onderzoek

- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt resectabel lijken, dan wordt geadviseerd om een resectie uit te voeren.
- Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken, wordt geadviseerd om alleen te punteren als dit consequenties heeft voor het beleid.
- Indien levermetastase(n) resectabel lijken, dan aanvullende diagnostiek uitvoeren op cardio/pulmonaal gebied voor het resectieplan.

Behandeling

Resectie

Resectie van levermetastasen van het colorectale carcinoom leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 20% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.

- Bij normaal leverparenchym dient, indien uitgebreide resecties worden overwogen, minimaal 30 procent van de lever te worden geresecteerd.^{61 62 63 64}
- In centra met veel expertise bestaat de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaatstructuren. Dit wordt geadviseerd. Er is namelijk geen eenduidig bewijs m.b.t. verschillende marges.^{65 66 67 68 69}
- Er dient extra aandacht te worden besteed aan preoperatieve detectie van extrahepatische afwijkingen. Patiënten met extrahepatische afwijkingen worden geadviseerd om een resectie van lymfeklieren in de hilus.^{72 73 74}
- Bij aanwezigheid van een beperkt aantal laesies in de long, kan eerst leverexploratie en resectie plaatsvinden. Na resectie van de lever wordt een stadiëring uit te voeren. Zijn de longafwijkingen gedurende dit interval in aantal toegenomen, dan vervalt de indicatie voor resectie.^{75 76 77 78 79}
- Bij een patiënt met goede algemene conditie op cardio/pulmonaal gebied is een hoge leeftijd, geen reden om af te zien van resectie.^{80 81}
- Patiënten met een solitaire metachrone metastase hebben een duidelijk betere prognose dan patiënten met synchrone metastasen. Het aantal synchrone metastasen geeft een 5-jaarsoverleving tot 31%.^{82 83 84}
- Het gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen wordt afgeraden, ondanks het feit dat de overleving na 2 of 3 maanden.^{82 83 85} Dit ter voorkoming van onnodige resecties in verband met toegenomen laesies in de lever en extrahepatische afwijkingen.
- Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na een eerdere leverchirurgie wordt resectie geadviseerd indien patiënt voldoende functioneel is.^{86 87 88 89 90 91 92}
- Over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met chemotherapie (voor inductie dan wel aanvullend) zijn er nog geen conclusies. Het schema's voor chemotherapie is het mogelijk om bij een deel van deze patiënten een respons te induceren zodat een curatieve resectie van levermetastasen is niet aangetoond.^{101 102 103 104 105 106}

Algemene aanbevelingen resectie:

Er blijkt een enorme variatie in prognostische factoren te bestaan. Over marges kleiner dan 10 mm bestaat er geen discussie. Er is een enorme variatie waarneembaar in de technische uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische). Het is belangrijk om te voorkomen dat resecties worden uitgevoerd op plaatsen waar de kans op onnodige resecties is.

De werkgroep adviseert daarom het volgende:

1. Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen bij voorkeur uitgevoerd te worden in centra waar veel expertise is aanwezig op het gebied van resecties van levermetastasen.
2. Er dient een registratie van resecties plaats te vinden, ook buiten trialverband. Hierdoor is het mogelijk om de impact van resecties te evalueren.

Vena porta embolisatie

Resectie is niet mogelijk als het resterende volume leverparenchym te klein wordt geacht en het daaruitvolgende risico op leverfalen groot is. Het is belangrijk om te voorkomen dat resecties worden uitgevoerd op plaatsen waar de kans op onnodige resecties is.

- Vena porta embolisatie wordt vooral in onderzoeksverband toegepast. Door de beperkte aantallen, de complicaties en de beperkte resultaten, is het niet aan te raden. Het is belangrijk om te voorkomen dat resecties worden uitgevoerd op plaatsen waar de kans op onnodige resecties is.

Ablatieve technieken

Slechts 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komt in aanmerking voor chirurgische therapie. Voor deze therapieën berust op locale tumordestructie door middel van verhitting (RFA of interstitiele laser coagulatie) dan v

- RFA, al of niet in combinatie met resectie of chemotherapie, is een van de meest veelbelovende technische vooruitga

patiënten met uitgebreide ziekte ook tot een verbetering in overleving leidt is nooit in gerandomiseerd onderzoek aang

Lokale ablatie versus Chemotherapie) studie verricht. Daarin wordt bij patiënten met niet resectabele ziekte RFA plus o

ervaring.

- Voor laser ablatie is er op dit moment geen uitspraak mogelijk vanwege het beperkte aantal onderzoek naar de effect
- Ook voor cryoablatie zijn er beperkt aantal studies met lange termijn resultaten en -in vergelijking met RFA- minder g
- Voor de behandeling van colorectale levermetastasen lijkt ethanol injectie, gezien de lage complete respons, minder

Geïsoleerde leverperfusie

Bij patiënten met multipole niet resectabele metastasen kan geïsoleerde leverperfusie worden in studieverband overwo

het noodzakelijk om eerst te resultaten van de onderzoeken in onder meer Leiden en Rotterdam af te wachten. Geïsole

respons.^{10 12 117} Leverperfusie is al langer in ontwikkeling, maar is deze behandeling niet verder verspreid. Dit kan vo

Chemotherapie

De grootste groep patiënten met uitgebreide en niet resectabele metastasen komt alleen maar in aanmerking voor pall

- Voor systemische therapie wordt een fluoropyrimidine bevattende eerstelijns chemotherapie (zowel orale 5-FU produ

combinatiebehandelingen met irinotecan of oxaliplatin is niet bekend. Indien geen contraïndicaties bestaan wordt beva

1. Toevoegen van irinotecan of oxaliplatin aan 5-FU/leucovorin geeft een duidelijk hogere kans op respons en ee
2. De activiteit van de orale 5-FU prodrugs als monotherapie is vergelijkbaar met de activiteit van intraveneuze be
3. Bevacizumab, toegevoegd aan de combinatie van irinotecan/fluorouracil/leucovorin geeft ook een verbetering

- Intra-arteriele chemotherapie heeft op dit moment geen plaats bij de behandeling van levermetastasen. De waarde va

5-FU intraveneus maar een voordeel op de overleving is niet aantoonbaar¹²⁵, deze behandeling is ook niet vergeleke

Follow-up na behandeling colorectale levermetastasen

Doel van adequate/frequente follow-up dient te zijn, dat een optimale behandelingsstrategie aangeboden wordt en pati

met goede lange termijn resultaten, bijna zo goed als resectie van alleen de initiële metastase(n). Dit wordt ook bevest

waarmee follow-up het beste kan geschieden. Op basis van resultaten van studies waarin follow-up programma's wor

klinische parameters, CEA metingen, CT-thorax en CT-abdomen. De werkgroep adviseert dat patiënten die behandeld

9. Diagnostiek

Zoekstrategie

Er werd relevante literatuur verzameld uit Cochrane, Medline, CANCERLIT, EMBASE, CINAHL en Web of Science dat

Voor het selecteren van literatuur voor diagnostiek werd de volgende **volgorde** aangehouden:

- Meta-analyses/Systematische reviews
- Originele artikelen (CT, MRI, FDG-PET, CTAP, PET-CT en diagnostische laparoscopie)

Beoordeling van artikelen (detectie/ karakterisering van metastasen door CT, MRI, FDG-PET)

Er werd een meta-analyse gevonden waarin echografie, CT, MRI en FDG-PET werden vergeleken voor de detectie van

bevindingen voor colorectale levermetastasen.

Gezien het verschil in behandeling tussen colorectale levermetastasen en levermetastasen van andere gastrointestina

FDG-PET. Echografie werd in deze meta-analyse niet geëvalueerd vanwege de lage sensitiviteit^{128 129 130}, het regelm

ziekenhuizen als eerste lijn diagnostische techniek wordt gebruikt. Echografie wordt toegepast om op een snelle, niet-i

patiënten worden verder onderzocht met CT, MRI en/of FDG-PET. Wetenschappelijke onderbouwing voor de keuze tu

Voor het selecteren en beoordelen van de originele artikelen werd gebruik gemaakt van een scoreformulier waarbij ool

Bij discrepantie werd een derde reviewer gevraagd om de discrepante gevallen te scoren. Voor de data-analyse werd

Beoordelingen van artikelen (Computer Tomography Arterio Portografie (CTAP))

CTAP kan een rol spelen bij de detectie en karakterisering van levermetastasen. Deze techniek wordt echter incidente

afhankelijk is Er is daarom geen uitgebreide literatuuronderzoek gedaan naar de diagnostische waarde van deze techn

Er waren geen systematische reviews over dit onderwerp en daarom worden de resultaten van relevante originele artik

Beoordelingen van artikelen (PET-CT)

Er is weinig evidence over de diagnostische waarde van PET-CT bij patiënten met colorectale levermetastasen. Er is e

beperkte evidence), zal deze techniek in de toekomst een belangrijke rol zal spelen in de work-up van deze patienten.

Beoordeling van artikelen (diagnostische laparoscopie)

Diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie kan een rol spelen bij de detectie van extrahepatische metastasen. Sommige instituten als derde lijn techniek toegepast. Er is daarom geen uitgebreide literatuuronderzoek gedaan naar de effectiviteit. Er waren geen systematische reviews over dit onderwerp en daarom worden de resultaten van de originele artikelen samengevat.

Beoordeling van artikelen (CT thorax)

Indien colorectale levermetastasen resectabel lijken, wordt er in sommige ziekenhuizen CT thorax als standaard toegevoegd aan de X-thorax. De resultaten van de relevante literatuur worden samengevat.

Beoordeling van artikelen (volumemeting van de lever)

Teneinde post-operatief leverfalen door een te kleine restlever te voorkomen, kan voorafgaande aan de resectie een nauwkeurige volumebepaling van het tumorvrije leverparenchym verkregen door CT of MRI data.

Beoordeling van artikelen (puncties van irresectabele tumoren)

Als patiënten irresectabel blijken te zijn, wordt de diagnose over het algemeen door middel van punctie bevestigd. De resultaten worden samengevat.

10. Behandeling

Zoekstrategie

Voor de verschillende behandelingsstrategieën (chirurgie, ablatie, geïsoleerde leverperfusie, porta embolisatie en chemotherapie) werd gebruik gemaakt van zoekstrategieën (zie [bijlage 5](#)), aangevuld met tracking van referentielijsten. Voor het selecteren van literatuur voor behandeling werd de volgende **volgorde** aangehouden

- Meta-analyses/Systematische reviews
- Originele artikelen: Randomized Controlled Trials (RCTs)
- Controlled Clinical Trials (CCTs)
- Cohort-studies

Beoordeling van artikelen (resectie)

Voor dit onderwerp waren er geen systematische reviews en ook geen gerandomiseerde trials. Aan de hand van de literatuur werden de belangrijkste onderwerpen (recidief, en complicaties (morbiditeit en mortaliteit)). De klinisch relevante onderwerpen voor resectie waren:

1. Het interval tussen primaire tumor en het ontstaan van metachrone levermetastasen;
2. Patiënten met synchrone vergeleken met patiënten met metachrone levermetastasen;
3. Gelijktijdig opereren van synchrone levermetastasen en de primaire tumor;
4. Tumorvrije marge;
5. Aanwezigheid (en resectie) van lymfekliermetastasen;
6. Aanwezigheid (en resectie) van longhaarden;
7. Verschillende chirurgische technieken (anatomische vs. niet-anatomische resectie);
8. Vasculaire occlusie;
9. Effect van reresecties;
10. Aanvullende behandelingen: vena porta embolisatie (hoofdstuk 5), en (neo)-adjuvante chemotherapie.

Voor neoadjuvante chemotherapie waren er alleen cohort studies, waarbij is gekeken naar de uitkomsten.

Voor adjuvante chemotherapie waren er een aantal controlled clinical trials, waarbij resectie alleen werd vergeleken met resectie plus chemotherapie. De belangrijkste uitkomsten: recidief percentage, ziektevrije overleving en 5-jaars overleving worden weergegeven.

Beoordeling van artikelen: *selectieve porta embolisatie, ablatieve therapie, geïsoleerde leverperfusie*

Deze behandelingsstrategieën worden in Nederland toegepast in onderzoeksverband (geïsoleerde leverperfusie, vena porta embolisatie, ablatieve therapie). De belangrijkste uitkomsten van deze behandelingen worden weergegeven en een overzicht van de meest relevante studies te geven.

Beoordeling van Palliatieve behandeling

- Systemische chemotherapie
- Regionale chemotherapie

Voor deze twee onderwerpen zijn er meerdere gerandomiseerde studies en meta-analyses. De uitkomsten van deze studies worden weergegeven.

11. Conclusies en aanbevelingen

Op basis van de literatuurstudie werden conclusies getrokken die beschreven worden in deze richtlijn. De sterkte van de aanbevelingen worden niet alleen op basis van wetenschappelijk bewijs geformuleerd, maar ook andere overwegingen worden meegenomen.

12. Addenda

Punten van aandacht

Voor het beoordelen of een patient in aanmerking komt voor resectie en voor welke vorm van chirurgie, zijn de volgende

- Aantal leverlaesies
- Grootte leverlaesies
- Segmentele locatie laesies
- Vaatingroei
- Geschatte rest volume na resectie
- Extrahepatische haarden: longhaarden (aantal/locatie) en lymfeklieren (aantal/locatie)

In de verslaglegging voor beeldvormend onderzoek dient hier rekening mee gehouden te worden.

Echografie:

- In de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor, kan beeldvorming voor het aantonen van levermetastasen
- In het verslag dient vermeld te worden of het echografisch onderzoek van de lever van diagnostische kwaliteit is.
- Als de lever echografisch niet volledig te beoordelen is, dient dit expliciet vermeld te worden en is er een indicatie voor

Aanbevolen CT technieken:

- CT scanner: spiraal CT (single-slice of multi-slice)
- Contrastmiddel: 150 ml 300 mg/ml contrastmiddel (of 2 ml/kg)
- Flowrate: 3 ml/sec bij portale fase alleen, bij gebruik arteriële fase 5 ml/sec
- Onderscheiden fasen: laat-arteriëel (delay Aorta^{100Hu} + 15 sec), portaal (delay Aorta^{100Hu} + 50 sec) en laat (delay 4-10 sec)
- Karakteriseren van bijkomende benigne afwijkingen.
- Coupe dikte: maximaal 5 mm, waarbij overlappende reconstructies kunnen helpen bij karakteriseren van kleine laesies

Aanbevolen MRI technieken

- MRI scanner: 1.0 of 1.5 T
- Contrastmiddel: Gadolinium of SPIO, afhankelijk van de beschikbaarheid
- Omdat de scanners van verschillende leveranciers sterk variëren, adviseert de werkgroep een basisprotocol plus enkele
- Een transversale oriëntatie en een coupedikte van niet meer dan 8 mm
- Een T2 gewogen fast spin echo met een echotijd 80 msec. Afhankelijk van de scanner respiratoir-getriggert of tijds
- lever, maar de lokalisatie van afwijkingen wordt moeilijker).
- Vervolgens is een T1 gradient-echo aan te raden. Indien Gd wordt gebruikt kan dit de blanco uit de dynamische serie
- Als er SPIO wordt gebruikt dient de T2w serie herhaald te worden.

Aanvullend kunnen series worden vervaardigd waarmee men de detectie wat kan verhogen (T2 met vetsuppressie als

lange echo-tijd, b.v. 250 msec (ter onderscheiding van "vloeibare" en solide afwijkingen) of een in-uit-fase serie (ter a

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.