

Surgical treatment of secondary hepatic malignancies

Citation for published version (APA):

de Jong, M. C. (2011). *Surgical treatment of secondary hepatic malignancies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20111111mj>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20111111mj](https://doi.org/10.26481/dis.20111111mj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 14

Summary and Conclusions

Liver resection is the only treatment with curative potential for a wide array of hepatic malignancies, which encompass the in this thesis included colorectal liver metastases (CRLM), neuroendocrine liver metastases (NELM) and non-colorectal/non-neuroendocrine liver metastases (NCNNLM). As a consequence of the recent advancements within the surgical and medical treatment of patients with hepatic malignancies, as well as improvements in the pre-, peri- and postoperative care, the indications for performing a liver resection have been expanded, especially as they now also include those patients who were historically not thought to be candidates for surgical resection (**Chapter 1**). However, this advancement has led to a void in appropriate prognosis-associated data within this new treatment-paradigm. Therefore the current thesis provides insight in the prognostic indicators for short- and long-term outcomes after surgery for secondary hepatic malignancies.

Colorectal Liver Metastases

Ultimately, the goal of surgery for colorectal liver metastases (CRLM) is to eliminate all hepatic lesions while leaving an adequate liver remnant in situ, thereby providing the best chance at long-term cure. However, although variables as number and size of the lesions are no longer regarded to be contra-indications for surgery, still only a 20-25% of patients are considered to have resectable disease, in part due to an inadequate future liver remnant. In order to expand the relatively low quantity of surgical candidates, several treatment paradigms have been proposed.

Specifically, with the introduction of ablative techniques, the hepatic surgeon is provided with a tool which allows resection of the bulk of all disease present, while ablating possible irresectable residues and thereby offering a surgical treatment to the 75-80% of patients previously thought not to be candidates for surgical therapy. Therefore, in **Chapter 2** we analyzed the efficacy of a combined modality approach, in which interstitial ablative techniques are utilized simultaneous with hepatic resection. Data in this chapter show that the recurrence-free survival for patients who underwent combined resection and ablation was shorter than for patients who underwent single modality therapy (hepatic resection only or ablation only); however, the former group of patients had a concomitant increased likelihood of adverse clinopathologic factors. Furthermore, patients who underwent resection combined with ablation had an intermediate overall survival compared with those in whom all lesions were either resected or ablated. Therefore, the here-presented data show that while hepatic resection should remain the standard of care for CRLM with regard to overall survival, a subset of patients may benefit from combined hepatic resection and ablation. Although these patients have a considerable long-term outcome, recurrent disease is a common problem.

For patients in whom complete removal of all disease cannot be achieved by a single hepatectomy nor by combined resection and ablation, a sequential strategy has been advocated (i.e. a two-stage approach). In this approach, during an initial operation a portion of the metastatic disease is removed, which is then followed by a period of time to allow hypertrophy of the remaining liver. Subsequently, a second, curative-intent operation is performed to remove all remaining disease. In [Chapter 3](#), data is presented on the two-stage approach. Almost four-fifth of patients were able to complete the entire two-stage-protocol, while a lower number of metastases and less exposure to chemotherapy prior to the first stage were found to be associated with an increased success of completing the second stage. Following completion of the protocol, patients were found to have a recurrence-free interval comparable to that of patients who could be operated under a single-stage-protocol. Predictably, patients who completed both stages had a longer overall survival than patients who failed to undergo the second stage. Moreover, survival for patients who completed both stages was similar to the overall survival for patients who underwent a single stage procedure. Consequently, data in this chapter support the role of the two-stage approach in select patients as this strategy may expand the number of patients eligible for curative intent surgery. Furthermore, patients who are able to complete both stages derive a long-term survival benefit. Therefore, two-stage approach should be considered for patients with multiple bilateral CRLM who might otherwise not be surgical candidates.

Patients with synchronous CRLM have generally been regarded to have a worse prognosis. However, the simultaneous presentation of both the primary tumor and the metastatic disease does provide a unique opportunity to decide the order in which all present disease in these patients should be resected. Specifically, a reversed treatment sequence in which the CRLM are resected prior to the primary carcinoma has been proposed (liver-first approach). In [Chapter 4](#), we assess the feasibility and outcome of the liver-first approach for the treatment of synchronous CRLM. Data show that completion of the entire protocol could be achieved in approximately four-fifth of patients. Moreover, the overall survival following completion of the protocol was comparable to the overall survival associated with the traditional treatment paradigm, in which the primary colorectal tumor is resected prior to the CRLM. The peri-operative mortality and morbidity associated with the liver-first approach was comparable to the incidence of complications accompanying the classical treatment order. Patients treated with this novel strategy derive a considerable overall survival benefit; however disease-recurrence rates remain relatively high, necessitating a multidisciplinary approach.

As a result of the implementation of newer and more effective regimens and the increased use of targeted therapies, patients' response to pre-operative chemotherapy (i.e. conversion chemotherapy for patients with initially unresectable disease and neoadjuvant treatment to simplify resection and increase the chance of success) has improved resulting in a rising number of patients showing disappearance of one or more of their CRLM on pre-operative imaging. Specifically, the incidence of these disappearing CRLM in addition to their impact on oncologic outcomes are the scope of [Chapter 5](#). Data in this chapter show that almost a quarter of patients had one or more disappearing CRLM. In over half of these patients, all sites of disappearing CRLM were treated during surgery; however a large percentage of the patients in whom not all sites of disappearing CRLM were treated, developed a local recurrence at the initial disease-site. Consequently, while a large proportion of disappearing lesions can be detected intra-operatively, the presence of one or more residual CRLM is associated with a shorter intrahepatic recurrence-free survival, but does not seem to impact the any-site recurrence-free survival nor, importantly, the overall survival.

Traditionally, the presence of extrahepatic metastatic disease (EHD) has been considered a contra-indication for hepatic surgery for CRLM. In [Chapter 6](#), we attempt to clarify the real impact of the presence of EHD on the long-term outcome of these patients. Data presented in this chapter show that not only did patients who presented with CRLM and concomitant EHD had a significantly shorter recurrence-free survival compared with patients without EHD, also the overall survival for patients with intra- and extrahepatic sites of metastatic disease was shorter than for patients with solely hepatic disease. The data presented in this chapter therefore suggest that only carefully selected patients in whom a complete (i.e. R0) elimination of all known intra- and extrahepatic metastatic lesions is anticipated and in whom disease is limited to one extrahepatic location should be viewed as candidates for hepatic surgery.

The overall survival following curative intent surgery for CRLM has markedly improved as a result of advances in both medical and surgical oncology. It has been hypothesized that the likelihood of surviving an additional period of time is influenced by the post-resectional period already survived, as these patients have already shown a positive survival-tendency (i.e. conditional survival (CS)). In [Chapter 7](#), data on the role of CS for patients who underwent surgery for CRLM are presented, showing that CS has proven to provide additional accurate prognostic information for patients who have survived a certain period of time. Specifically, data presented in this chapter show that the 10-year survival following surgery was dissimilar to the 5-year conditional survival for patients who

already survived 5 years following their surgery. Therefore, CS should be incorporated into the quantification of survival for patients following surgery for CRLM.

Since patients currently derive a larger survival benefit from liver surgery for CRLM, recurrence of disease has gained increased importance in the prognosis following surgery. Therefore, in [Chapter 8](#), the recurrence of CRLM as well as its influence are investigated. Data in this chapter show that over half of patients had developed recurrent disease at time of last follow-up. Specifically, in two-fifth of patients the site of first recurrence was intrahepatic only, while one-third of patients had their first recurrent disease solely outside of the liver. Moreover, a little over a-fifth of patients developed recurrent disease with both an intrahepatic as well as an extrahepatic component. Interestingly, this pattern of recurrence (intrahepatic only versus extrahepatic only versus intra- and extrahepatic) remained similar for each subsequent recurrence as did the median recurrence-free interval. Although the overall survival following surgery in this cohort was comparable to other series, the risk of recurrence was substantial. Consequently, conversely to the recent advances regarding overall survival-time, data in this chapter demonstrate that the ability to prevent disease recurrence, and thus achieve true cure, is more modulating.

As a result of the relatively high intrahepatic recurrence rates following curative intent surgery, performance of repeat liver surgery has become more common. Therefore the scope of [Chapter 9](#) is the safety and especially the efficacy of these repeat curative intent surgeries for recurrent CRLM. Data in this chapter show that patients had less tumor burden with each subsequent operation. Moreover, operative morbidity was low and similar following all subsequent surgeries, while the peri-operative mortality rate was near-zero. Furthermore, a substantial survival benefit was derived from each subsequent repeat curative intent surgery, while patients with no evidence of extra-hepatic disease at the time of repeat surgery benefited the most. Therefore, repeat curative intent surgery for recurrent CRLM can be safely performed with low morbidity and near-zero mortality.

Neuroendocrine Liver Metastases

Conversely to CRLM, neuroendocrine liver metastases (NELM) have a more indolent nature with considerable survival, even for untreated patients. However, a proportion of patients will develop hormonal symptoms which impact both quality of life as well as overall outcome. The preferred management-strategy for these lesions remains undecided. While some have adopted a conservative strategy in treating patients with NELM, others advocate a more aggressive, surgical approach.

In [Chapter 10](#), we analyzed the efficacy of surgical management of NELM. Data in this chapter show that patients who underwent surgery of their NELM derived a

considerable survival benefit from this approach. Patients with synchronous disease, non-hormonally-functional tumors and concomitant extrahepatic disease had a relatively less favorable overall survival. However, disease recurrence was near universal at 5 years, with most patients recurring within the liver. Although liver-directed surgery for NELM is associated with a prolonged survival, the majority of patients will develop recurrent disease.

Non-colorectal/non-neuroendocrine Liver Metastases

Within the diverse spectrum of non-colorectal/non-neuroendocrine liver metastases (NCNNLM), the management of patients with hepatic metastases from peri-ampullary origin remains controversial. In [Chapter 11](#), we assess the safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastases. This chapter demonstrates that while the post-operative morbidity and mortality following surgery for peri-ampullary liver metastases was considerable, the survival benefit for these patients was modest. Interestingly, patients who underwent resection of liver metastases from intestinal-type primary peri-ampullary tumors experienced a longer survival from surgery than patients who had pancreaticobiliary metastases. Based on these data, operative treatment for patients with liver metastases from peri-ampullary tumors of pancreaticobiliary origin does not seem to be indicated. Curative intent surgery can be indicated in highly selected patients with metastases from intestinal-type peri-ampullary tumors and only in presence of a low tumor burden.

Moreover, it has been hypothesized that patients who require both a pancreaticoduodenectomy as well as liver-directed therapy are at increased risk for developing hepatic complications, probably due to colonization of the bile duct following formation of the biliary-enteric anastomosis. Data in [Chapter 12](#) show that performance of liver-directed therapy followed by or preceded by pancreaticoduodenectomy was associated with considerable post-operative morbidity. Specifically patients who underwent staged liver-directed therapy were significantly more likely to develop a liver abscess compared with patients who underwent a simultaneous pancreaticoduodenectomy plus liver-directed therapy. Based on these data a simultaneous pancreaticoduodenectomy plus liver-directed should be employed when possible.

A different entity within the group of NCNNLM, is comprised of metastases from gynecological origin (i.e. ovarian, cervical, uterine/endometrial, or fallopian). In [Chapter 13](#), data on surgery for liver metastases from this group of primary tumors is presented. Data show that resection of gynecological liver metastases can be performed with a near-zero mortality and low peri-operative morbidity. A subset of patients derived a survival

benefit from surgery for their gynecological liver metastases, however, these included predominantly patients with low-tumor burden. Therefore, the selection of patients for surgery for gynecological liver metastases needs to be carefully individualized and incorporated into a multidisciplinary approach.

Chapter 15

Summary and Conclusions (in Dutch)

Leverresectie is de enige behandeling met curatieve potentie voor een breed scala aan maligniteiten van de lever, welke onder andere de in dit proefschrift geïncorporeerde colorectale levermetastasen (CRLM), neuro-endocriene levermetastasen (NELM) en niet-colorectale/ niet-neuro-endocriene levermetastasen behelzen. Als resultaat van de recente vooruitgangen binnen de chirurgische en medische oncologische behandeling van patiënten met levermaligniteiten, alsook door verbeteringen in de pre-, peri- en post-operatieve zorg, zijn de indicaties voor het uitvoeren van een leverresectie recent uitgebreid, zodat nu ook patiënten die historisch gezien geen kandidaten voor chirurgische behandeling waren, in aanmerking kunnen komen (**Hoofdstuk 1**). Echter, deze vooruitgang heeft op haar beurt geleid tot een tekort aan relevante, prognose-geassocieerde data binnen deze nieuwe behandelcriteria. Dit proefschrift heeft daarom tot doel inzichten te verschaffen in de prognostische indicatoren voor korte- en langetermijntkomsten na chirurgie van levermetastasen.

Colorectale Levermetastasen

Het uiteindelijke doel van chirurgie voor colorectale levermetastasen (CRLM) is het elimineren van alle laesies in de lever onderwijl een adequate restlever achterlatend, om zodoende de beste kansen op langetermijngenezing te verschaffen. Echter, hoewel variabelen als aantal en grootte van de metastasen niet langer als contra-indicaties voor resectie gezien worden, wordt nog altijd van maar 20-25% van de patiënten gesteld dat zij een resectabele ziekte hebben, wat voor een groot gedeelte toe te schrijven is aan een inadequate toekomstige restlever. Om dit relatief lage aantal chirurgische kandidaten uit te breiden, is een aantal behandelstrategieën voorgesteld.

Met de introductie van ablatieve technieken is de leverchirurg voorzien van een instrument dat resectie van de bulk van de aanwezige metastasen mogelijk maakt, terwijl eventueel irresectabele residuen geableerd kunnen worden. Zodoende kan mogelijk aan de 75-80% van de patiënten van wie eerder werd gedacht dat zij niet in aanmerking kwamen voor resectie, toch een chirurgische behandeling worden geboden. In **Hoofdstuk 2** is de efficiëntie van een behandelstrategie bestaand uit meerdere modaliteiten, waarbij ablatieve therapie simultaan met hepatische resectie wordt toegepast, geanalyseerd. Data in dit hoofdstuk tonen aan dat de ziektevrije overleving van patiënten die gecombineerde ablatie en resectie ondergingen korter was dan die van patiënten die behandeld werden met een single-modaliteit (of leverresectie of ablatie), waarbij moet worden opgemerkt dat de patiënten die een gecombineerde therapie ondergingen een grotere kans hadden op nadelige clinicopathologische factoren. Patiënten die behandeld werden met gecombineerde ablatie en resectie, hadden, vergeleken met patiënten bij wie alle laesies geresecteerd of geableerd werden, een tussenliggende totale overleving. Hoewel, met het

oog op totale overleving, resectie van CRLM de gouden standaardbehandeling moet blijven, kan een subgroep patiënten profijt halen uit gecombineerde resectie en ablatie, ofschoon ziekterecidief een veelvoorkomend probleem is.

Voor patiënten bij wie complete eliminatie van alle aanwezige ziekte noch kan worden behaald door één hepatectomie noch door gecombineerde resectie en ablatie is een sequentiële strategie voorgesteld (twee-stappen-strategie). Bij deze benadering wordt tijdens een initiële operatie een gedeelte van de metastasen weggenomen, waarna een periode volgt waarbinnen de restlever tijd krijgt voldoende te hypertrofiëren. Vervolgens wordt een tweede, in opzet curatieve, operatie uitgevoerd om alle overgebleven metastasen te verwijderen. In [Hoofdstuk 3](#) is data gepresenteerd over deze twee-stappen-benadering. Van alle patiënten die voor een twee-stappen-strategie waren geselecteerd, kon deze bij bijna vier vijfde worden voltooid. Hierbij waren een lager aantal metastasen en minder blootstelling aan chemotherapie voor de eerste fase geassocieerd met een grotere kans op voltooiing van het protocol. Na voltooiing van het gehele protocol hadden patiënten een ziektevrije overleving die gelijk was aan die van patiënten die met een single-stage-procedure konden worden behandeld. Patiënten bij wie beide stadia volbracht konden worden, hadden, zoals verwacht, een langere totale overleving dan patiënten die enkel de eerste stage hadden voltooid. Aangezien het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een in opzet curatieve behandeling door het toepassen van de twee-stappen-strategie kan worden vergroot, moet deze aanpak overwogen worden bij patiënten met multipole, bilaterale CRLM, die anders mogelijk geen chirurgische kandidaten zouden zijn.

Van patiënten met synchrone CRLM wordt over het algemeen gedacht dat zij een slechtere prognose hebben. De simultane presentatie van zowel de primaire tumor als de levermetastasen brengt echter de unieke mogelijkheid met zich mee om de volgorde waarin de aanwezige ziekte wordt behandeld te bepalen. Recent is dan ook een omgekeerde behandelvolgorde voorgesteld, waarbij de CRLM vóór de primaire tumor worden geresecteerd (liver-first approach). In [Hoofdstuk 4](#) zijn de haalbaarheid alsook de uitkomsten van deze liver-first approach bepaald. Volbrenging van het hele protocol was bij ongeveer vier vijfde van de patiënten haalbaar. Patiënten die het protocol voltooiden behaalden een aanzienlijke overlevingswinst, vergelijkbaar met de totale overleving na de traditionele behandelstrategie (waarbij de primaire tumor voorafgaand aan de CRLM geresecteerd wordt). De peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met de liver-first approach waren laag en bovendien vergelijkbaar met complicatiecijfers na de klassieke behandelvolgorde. Patiënten die met deze nieuwe strategie behandeld worden, ontlenen hieraan een duidelijke overlevingswinst. De recidiefpercentages blijven echter relatief hoog, waardoor een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk is.

Als resultaat van de implementatie van nieuwere en effectievere chemotherapieregimes en het toegenomen gebruik van monoklonale antistoffen, is de respons van patiënten op pre-operatieve chemotherapie (zowel conversiechemotherapie voor patiënten die aanvankelijk niet resectabele metastasen hadden als inductiechemotherapie voor simplificatie van de resectie en toename van de succeskans) verbeterd. Deze verbetering resulteert op haar beurt weer in een toegenomen aantal patiënten bij wie één of meerdere CRLM radiologisch verdwijnen. De incidentie van deze verdwenen CRLM en hun impact op de oncologische uitkomst zijn het onderwerp van **Hoofdstuk 5**. Data in dit hoofdstuk tonen aan dat bijna een kwart van de patiënten die pre-operatieve chemotherapie ontvingen één of meerdere verdwenen CRLM had. Bij meer dan de helft van deze patiënten werden alle locaties van verdwenen laesies chirurgisch behandeld. Een groot percentage van de patiënten bij wie niet alle locaties chirurgisch verwijderd werden ontwikkelde echter een lokaal recidief, ter hoogte van de initiële laesie. Hoewel een groot gedeelte van de verdwenen CRLM intra-operatief kan worden gedetecteerd, verkort de aanwezigheid van één of meer residuale CRLM de intrahepatische ziektevrije overleving. Dit lijkt echter geen invloed te hebben op de ziektevrije overleving, noch op de totale overleving.

De aanwezigheid van extrahepatische metastatische ziekte (EHZ) werd traditioneel gezien als een absolute contra-indicatie voor leverchirurgie voor CRLM. De opzet van **Hoofdstuk 6** is het vaststellen van de echte impact van de aanwezigheid van EHZ op de langetermijntuitkomsten van deze patiënten. Data uit dit hoofdstuk tonen aan dat patiënten die zich presenteren met CRLM en gelijktijdige EHZ niet alleen een significant kortere recidiefvrije overleving hadden dan patiënten die geen EHZ hadden, maar dat ook de totale overleving van patiënten met zowel intra- als extrahepatische metastasen korter was dan voor patiënten met enkel hepatische metastasen. De data uit dit hoofdstuk suggereren daarom dat alleen zeer zorgvuldig geselecteerde patiënten, bij wie een volledige eliminatie (dat wil zeggen R0) van alle bekende intra- en extrahepatische ziekte wordt geanticipeerd en bij wie op slechts één extrahepatische locatie metastasen aanwezig zijn, als mogelijke kandidaten voor resectie gezien moeten worden.

Ten gevolge van verbeteringen binnen zowel de medische als de chirurgische oncologie, is de totale overleving na in opzet curatieve chirurgie voor CRLM aanzienlijk verbeterd. Voor andere maligniteiten bestaat de hypothese dat de kans om een additionele periode te overleven beïnvloedt wordt door de post-resectionele periode die al overleefd is (oftewel geconditioneerde overleving). In **Hoofdstuk 7** is data omtrent de rol van deze geconditioneerde overleving voor patiënten die resectie voor CRLM ondergingen weergegeven. Deze data laten zien dat geconditioneerde overleving additionele adequate

prognostische informatie kon verschaffen voor patiënten die al een bepaalde tijdsperiode na hun operatie overleefd hadden. In het bijzonder laten data in dit hoofdstuk zien dat de tienjaars-overleving na hepatische chirurgie niet gelijk was aan de vijfjaars-geconditioneerde overleving voor patiënten die reeds vijf jaar vanaf hun operatie overleefd hadden. Daarom moet de geconditioneerde overleving geïncorporeerd worden in de kwantificering van overleving na chirurgie voor CRLM.

Aangezien patiënten tegenwoordig een groter overlevingsvoordeel halen uit leverchirurgie voor CRLM, heeft het optreden van een tumorrecidief een grotere rol gekregen in de prognose na resectie. In **Hoofdstuk 8** worden hierom de incidentie van het optreden van tumorrecidieven alsook de invloed hiervan geanalyseerd. Data uit dit hoofdstuk tonen aan dat meer dan de helft van de patiënten ten tijde van laatste follow-up een tumorrecidief had ontwikkeld. In twee vijfde van de patiënten was de locatie van het eerste tumorrecidief enkel intrahepatisch, terwijl een derde enkel een tumorrecidief buiten de lever ontwikkeld had. Bovendien ontwikkelde iets meer dan een vijfde van patiënten een tumorrecidief met zowel een intrahepatisch als een extrahepatisch component. Dit patroon van tumorrecidief (enkel intrahepatisch versus enkel extrahepatisch versus zowel intra- als extrahepatisch) alsook de mediane recidiefvrije overleving bleef gelijk voor elke volgende tumorrecidief. Hoewel de totale overleving in dit cohort gelijk was aan andere series, was het recidiefpercentage aanzienlijk. Tegenovergesteld aan de recente vooruitgangen omtrent de totale overleving, laten de data in dit hoofdstuk daarom zien dat het vermogen om een ziekterecidief te voorkomen, en dus echte genezing te bereiken, beperkter is.

Als resultaat van de relatief hoge intrahepatische recidiefpercentages na in opzet curatieve leverchirurgie, is het uitvoeren van een re-resectie steeds meer voorkomend. Daarom is het onderwerp van **Hoofdstuk 9** de veiligheid en vooral ook de effectiviteit van deze in opzet curatieve re-operaties voor gerecidiveerde CRLM. Data uit dit hoofdstuk laten zien dat patiënten een beperktere tumorlast hadden ten tijde van elke volgende operatie. Daarnaast was de peri-operatieve morbiditeit laag en gelijk na alle re-operaties, terwijl de peri-operatieve mortaliteit zo goed als nihil was. Bovendien behaalden patiënten een substantieel overlevingsvoordeel uit elke volgende in opzet curatieve operatie, waarbij patiënten zonder EHZ ten tijde van hun re-resectie de grootste overlevingswinst verwierven. Kortom, in opzet curatieve re-resectie van de lever kan veilig uitgevoerd worden, met een lage morbiditeit en mortaliteit.

Neuro-endocriene Levermetastasen

Tegengesteld aan CRLM hebben neuro-endocriene levermetastasen (NELM) een meer indolent verloop met een aanzienlijke overleving, zelfs voor niet-behandelde patiënten. Een gedeelte van patiënten met NELM ontwikkelt echter hormonale symptomen welke zowel de kwaliteit van leven alsook de totale uitkomsten beïnvloeden. Welke behandelstrategie voor deze laesies de voorkeur heeft is onbekend. Terwijl sommigen een conservatieve behandeling aanhangen, bepleiten anderen een agressievere, chirurgische aanpak van NELM.

In **Hoofdstuk 10** staat de effectiviteit van de chirurgische behandeling van NELM centraal. De data in dit hoofdstuk laten zien dat patiënten die chirurgische behandeling van hun NELM ondergingen hiermee een aanzienlijke overlevingswinst behaalden. Patiënten met synchrone NELM, niet-hormonaal functionerende tumoren of gelijktijdige extrahepatische metastasen, hadden een relatief minder gunstige totale overleving. Na een follow-up van vijf jaar was recidief van de ziekte bijna universeel en in de meerderheid van de gevallen betrof dit een intrahepatisch recidief. Hoewel levergerichte chirurgie voor NELM dus geassocieerd is met een toegenomen overleving, ontwikkelt een groot gedeelte van de patiënten een recidief.

Niet-colorectale/niet-neuro-endocriene Levermetastasen

Binnen het diverse spectrum van niet-colorectale/niet-neuro-endocriene levermetastasen (NCNNLM) staat de beste behandeling voor patiënten met hepatische metastasen van peri-ampullaire tumoren ter discussie. In **Hoofdstuk 11** worden de veiligheid en effectiviteit van chirurgie met curatieve intentie voor peri-ampullaire levermetastasen geanalyseerd. Dit hoofdstuk toont aan dat, hoewel de post-operatieve morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met chirurgie voor peri-ampullaire levermetastasen aanzienlijk was, er maar een geringe overlevingswinst behaald werd. Wel hadden patiënten die een leverresectie ondergingen voor levermetastasen van een peri-ampullaire primaire tumor van het intestinale type een langere totale overleving na chirurgie dan patiënten die pancreaticobiliaire metastasen hadden. Gebaseerd op deze data lijkt operatieve behandeling van patiënten met peri-ampullaire levermetastasen niet aanbevolen voor primaire tumoren van het pancreaticobiliaire type. In opzet curatieve chirurgie kan echter geïndiceerd zijn in zeer geselecteerde patiënten met intestinale peri-ampullaire levermetastasen en alleen in geval van een zeer geringe tumorlast.

Tevens bestaat de hypothese dat patiënten die zowel een pancreaticoduodenectomie alsook levergerichte therapie moeten ondergaan een grotere kans lopen op het ontwikkelen van levergeassocieerde complicaties. Dit wordt waarschijnlijk

veroorzaakt door kolonisatie van de galgang, na formatie van de biliodigestieve anastomose. Data in **Hoofdstuk 12** laten zien dat het uitvoeren van levergerichte therapie gevolgd door, of voorafgaand aan een pancreatico-duodenectomie geassocieerd was met aanzienlijke post-operatieve morbiditeit. Vooral ook hadden patiënten die een gefaseerde levergerichte therapie en pancreatico-duodenectomie ondergingen een significant hogere kans op het ontwikkelen van een leverabces in vergelijking met patiënten die simultane pancreatico-duodenectomie plus levergerichte therapie ondergingen. Gebaseerd op deze data heeft het uitvoeren van gecombineerde pancreatico-duodenectomie en levergerichte therapie, indien mogelijk, de voorkeur.

Een andere entiteit binnen de groep van NCNNLM bestaat uit metastasen van een gynaecologische primaire tumor (primaire tumor gelokaliseerd in ovarium, cervix, uterus/endometrium of tuba). Het onderwerp van **Hoofdstuk 13** is de chirurgie voor levermetastasen van deze groep van primaire tumoren. De data in dit hoofdstuk laten zien dat resectie van gynaecologische levermetastasen verricht kan worden met een zeer geringe mortaliteit en lage peri-operatieve morbiditeit. Een subgroep patiënten bepaalde een overlevingswinst uit resectie van hun gynaecologische levermetastasen. Dit waren echter vooral patiënten met een beperkte tumorlast. De selectie van patiënten voor het ondergaan van resectie van gynaecologische levermetastasen moet bijgevolg zeer geïndividualiseerd en in een multidisciplinaire aanpak geïncorporeerd plaatsvinden.

