

# Clinical optimization in liver surgery

Citation for published version (APA):

van Dam, R. M. (2014). *Clinical optimization in liver surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140912rd>

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## DOI:

[10.26481/dis.20140912rd](https://doi.org/10.26481/dis.20140912rd)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

This thesis focuses on the clinical challenges of modern liver surgery. Novel strategies for primary and secondary liver tumours are studied and suggestions are done to optimize clinical care, to make research and clinical results comparable and to make the design of future trials feasible.

Liver resection for malignant tumours is the only curative strategy, among anti-tumour therapies like systemic chemotherapy, radiofrequency- or microwave ablation, arterial chemoembolization and stereotactic radiotherapy. Annually, in the Netherlands, more than 2000 patients with a variety of malignant or symptomatic benign tumours are potential candidates for liver resection. Primary liver-, bile duct- or gallbladder-cancer or secondary colorectal cancer-, kidney cancer-, breast cancer- and neuro endocrine tumour-metastases as well as symptomatic liver adenomas or hemangioma's constitute the main indications for these resections.

Traditionally liver resection was considered dangerous. Improvements in referral patterns, surgical techniques and perioperative care together with multidisciplinary patient selection, centralization of care and international knowledge exchange have made liver resection reasonably safe. Complications after liver resection occur in 30 -40% of patients and are reasonably predictable, with haemorrhagic complications occurring predominantly during surgery or in the early postoperative phase, and biliary complications, intra-abdominal abscess or liver failure in the later postoperative phase. Complications often require surgical, endoscopic, or radiological interventions but are usually well tolerated by patients and only influencing recovery in the postoperative course temporarily.

The current focus in liver surgery is how to extend the indication criteria to make more patients eligible for resection, how to reduce the risk and how to improve short- and long-term outcome.

#### PART 1 - ADVANCING THE LIMITS OF LIVER SURGERY

In part 1 of this thesis the outcome of extending the indication criteria for resection and reversing the treatment sequence by resecting the liver metastases before the colorectal cancer primary is discussed.

Formerly, only patients with a maximum of 3 colorectal cancer liver metastases, located peripherally at one side of the liver, with an anticipated resection margin greater than 10 millimetre and without signs of extra hepatic disease were considered eligible for partial liver resection. Today, tumour clearance with a minimal resection margin of 1 mm is sufficient to achieve a significant survival benefit. Consequently, postoperative remnant liver function has become the most important determinant of resectability.

The study in chapter 2 assessed 298 patients who underwent liver resection for CRCLM between 1991 and 2010 at the Maastricht University Medical Centre. 169 patients were included in the limited indications group and 129 patients in the extended indications group. It was observed that extending the indications for liver resection of colorectal cancer liver metastases renders more patients eligible for resection but also showed that extending the

indications has its consequences for patients. There were no significant differences in blood loss during surgery, length of hospital stay, number of readmissions and 90-day postoperative mortality rate between both groups. However, in the extended indications group median operation time was significantly longer, major complications occurred more often and the microscopic radical resection (R0) rate was lower. Over time 56% of microscopically not radical (R1) resected patients presented recurrent systemic metastases but interestingly, in only 17 % at the former R1 resection surface of the liver. Patients in the limited indications group had a 5 year overall survival rate of 60.5% the extended indications criteria group had a 5-year survival of 33.2%. 10-year overall survival rates were 35.5% and 15.8%, respectively.

As others have provided data to suggest these patients have a good quality of life, it seems justified to be creative in future strategies to increase the resection rate in patients with colorectal cancer liver metastases. It may be a suggestion to combine different treatment modalities that aim to remove or destroy metastases while functional liver capacity is maintained or enhanced.

The study in chapter 3 assessed feasibility and outcome of a liver first strategy in 22 patients who underwent liver resection for CRCLM mainly of rectal cancer between 2005 and 2010 at the Maastricht University Medical Centre. The classic approach for patients with synchronous colorectal cancer liver metastases consists of resection of the primary tumour, followed by optional adjuvant chemotherapy and eventually succeeded by liver surgery. Major disadvantages of this treatment sequence are serious hepatotoxicity, radiologically but not histologically vanishing liver lesions or the potential progression of liver metastases beyond resectability. Especially when morbidity associated with colorectal surgery delays treatment. Advantage of the reversed sequence of therapy is that distant metastases are the main cause of death and that it is therefore important to eliminate these lesions first. With a liver-first approach, the treatment of the CRCLM is by no means interrupted by possible complications after resection of the primary tumour. Another advantage could be that administration of pre-operative chemotherapy provides a chance to evaluate a response and thereby defines the tumour biology of the CRCLM. Moreover the liver first strategy provides a certain window during which possibly latently present extra hepatic metastases have a chance to declare themselves.

In the study 18 patients (81.8%) completed the liver first treatment plan for liver and primary tumours. Importantly, the interval between the operations for the hepatic and primary disease was similar for patients who did and patients who did not develop complications after liver surgery. The remaining patients deviated from the protocol as result of the development of unresectable extra hepatic metastases during the course of their treatment (i.e. under chemotherapy). This supports the potential benefit of the surgery-free interval as patients can be 'saved' an operation in the case of disease progression. Especially when the

primary tumour requires a neo-adjuvant treatment strategy that provides a window for the liver-first approach, this sequence of therapy should be considered in the multidisciplinary individualized treatment plan of these patients.

Finally, the observations in this study may be an argument to start the treatment sequence of patients with synchronous CRCLM with 3 cycles of systemic chemotherapy, followed by liver surgery and the last 3 cycles of chemotherapy thereafter. Colorectal surgery is performed at the end of the treatment sequence and only in patients that are really likely to benefit.

#### REDUCING THE RISKS OF LIVER SURGERY

In part 2 of this thesis we describe virtual liver resection and liver volumetry with 3 different image analysis systems. Accurate preoperative risk assessment to determine whether a patient can undergo major or extended liver resection remains the Holy Grail of liver surgery. In so far as volume equates to function, and affordable accurate systems to predict future liver remnant function lack, assessment of liver volume, and particularly the volume of the future liver remnant, is critical. Especially in patients with compromised liver function due to neoadjuvant chemotherapy, cirrhosis or steatosis and also for patients scheduled for an extended liver resection.

Liver volumes can be accurately calculated from computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scans but liver volumetry software is usually linked to the scanner systems and requires an experienced radiologist. In addition, the intended operation should be known to predict the future remnant liver volume accurately and this requires the expertise of a liver surgeon. Due to lack of affordable, user-friendly, time efficient and easily accessible instruments liver volumetry is often not easily available to the multidisciplinary team advising on the indication for and possibility of resectional liver surgery. However, the recent development of downloadable open source or governmentally funded image analysis software and the Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) standard have enabled volumetry on a stand-alone or network-attached personal computer remote from the radiology hardware (CT or MRI scanner).

In chapter 4 we describe the use and test the accuracy of the freely downloadable image analysis software ImageJ for hepatic CT volumetry in 15 patients undergoing major hepatectomy for colorectal cancer metastases. ImageJ has been developed at the National Institute of Health (NIH) to assist in clinical image analysis. In the study we showed a strong correlation between resected liver weight and preoperatively CT-measured liver volume. The study proofed that accurate CT volumetric analysis can be performed by a surgeon on a personal computer independent of the support of a radiologist. However, volumetry with ImageJ is laborious. Manually outlining the liver takes 50 seconds per CT slice and analysis

of an entire liver requires on average 25 to 28 minutes. By raising the slice-thickness to 1 cm the time required to perform the volumetry was reduced and accuracy not jeopardized.

Recently, the more sophisticated and user-friendly, freely downloadable open source software OsiriX has become available. A team working at UCLA, Los Angeles, USA and Le Tour Hospital, Geneva, Switzerland has developed the system.

In chapter 5 we describe the use of OsiriX CT volumetry and test the accuracy in 25 patients undergoing liver resection. Results are compared to liver CT volumetry performed by a radiologist using classical radiological software (iNtuition, Terra Recon) linked to the Maastricht UMC CT-scanner system.

In the study OsiriX as well as iNtuition showed a strong correlation between resected liver weight and preoperatively CT-measured liver volume. It proved that accurate CT volumetric analysis can be performed with both systems. The mean time needed to analyse the total liver volume, tumour volume, and resection volume with OsiriX was 19 minutes. This is slightly faster than the time reported for ImageJ and can be explained by the semiautomatic selection of the liver and regions of interest with OsiriX.

In the study, we also discovered that volumes calculated by iNtuition were inexplicably altered when the Hounsfield window level was changed, e.g., from abdominal to liver window. This may have resulted in differences in volumetric results between the two packages as well as between patients. Moreover, this casts some doubt as to whether iNtuition should be considered the “gold standard” for clinical use. As consequence Terra Recon, the company that makes iNtuition, started to work on a solution to address this undesired phenomenon and has developed a dedicated liver tissue template. Future research will be needed to determine whether that new template is more accurate in assessing liver volume.

In chapter 6 we compare the accuracy in CT liver volumetry with ImageJ, OsiriX and iNtuition in 15 patients undergoing right hemi-hepatectomy. There was a strong correlation with the weights of the resected hemi-livers and between the volumes measured with radiology software iNtuition and the volumes measured with ImageJ and OsiriX. This shows that ImageJ and OsiriX, even if operated by non-radiologists, are at least as appropriate for CT volumetry of the liver as iNtuition professional radiology software. Moreover, OsiriX has a significant advantage over ImageJ because it has an integrated picture archiving and communication system (PACS system) in which the CT scan and volumetry data of all examined patients are automatically stored.

### IMPROVING THE OUTCOME OF LIVER SURGERY: MODIFY OPERATIONS AND MODIFY PERIOPERATIVE CARE

Perioperative care in patients undergoing liver resection is still heavily influenced by dogma and tradition. Within a traditional perioperative care pathway median hospital stay following liver resection ranges from 8 to 14 days.

Multimodal perioperative care protocols commonly referred to as fast track or enhanced recovery programs manage expectations, target clinical factors that delay postoperative recovery as pain, gut dysfunction and immobility, and combine a series of interventions to reduce perioperative stress and organ dysfunction. Such programs, allow well-informed patients to participate actively in the recovery process and have been shown to accelerate postoperative recovery and consequently reduce length of hospital stay.

In chapter 7 we describe the implementation study of the evidence-based multimodal Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) liver program, newly developed by the liver units of the international collaborative ERAS group in Maastricht, Edinburgh and Tromsø. The enhanced recovery protocol was studied prospectively in a consecutive series of 61 patients undergoing liver resection at the liver unit of Maastricht University Medical Centre, The Netherlands or the liver unit of the Royal Infirmary of Edinburgh, UK. Outcomes were compared with those in a consecutive series of 100 patients who underwent liver resection in both units before the implementation, when a more traditional care pathway was still in use.

The study showed that use of an enhanced recovery program in liver resection accelerated postoperative recovery and led to a significantly shorter hospital stay. Most patients managed according to the ERAS protocol were able to drink fluids within 4 h of liver resection, were eating normal food on the day after surgery and were discharged on the fifth postoperative day. Moreover, the program appeared to be safe since there were no significant differences in rates of readmission, morbidity and mortality between ERAS and control groups.

Another trend is the growing preference of laparoscopic liver resection over open resection. Laparoscopic liver resection may have many benefits over conventional open liver resection. Multiple publications in the last 15 years present data of more than 4000 patients and are consistently showing that these patients suffer from less pain, recover quicker and have a shorter length of hospital stay. However, all these outcomes, among others, are probably prone to bias as they have never been studied in a randomized controlled trial comparing open en laparoscopic liver resection.

It is only recently that the surgical community has accepted the idea that both strategies to accelerate recovery may be synergistic. The laparoscopic approach is just another way to reduce the surgical insult to the patient and can be seen as a core element of an ERAS

program.

In chapter 8 we describe a retrospective, multicentre study assessing the effect of an ERAS program in patients undergoing laparoscopic minor liver resection. 26 patients were treated by laparoscopic liver resection during a 5-year period. Outcomes of thirteen patients undergoing laparoscopic liver resection within the ERAS program in the Maastricht UMC were compared with thirteen patients undergoing laparoscopic liver resection in a traditional perioperative care pathway at Maastricht UMC (n=3), AMC Amsterdam (n = 4), UMC Utrecht (n = 2) and UMC Groningen (n = 4). Although small, the study suggests that a multimodal enhanced recovery program in laparoscopic liver surgery is feasible, safe and may lead to accelerated functional recovery and a reduction in hospital length of stay

Today, it remains unclear which components of reduced hospital length of stay result from the introduction of a formal care pathway rather than the enhanced recovery elements of that pathway.

The challenge is to assess, one by one, the core elements of recovery programs in adequately powered and well-designed multicentre trials.

Also, more and more it is being recognized that hospital length of stay, the most used outcome parameter in studies assessing the value of the laparoscopic technique or enhanced recovery programs, is not only dependent on recovery but also very much influenced by patient expectations and discharge planning of hospital staff. Time to functional recovery instead of hospital length of stay may be a better outcome parameter for future trials. A patient is fully functionally recovered or medically ready for discharge when the following five criteria are satisfied: Adequate pain control with oral analgesics, mobilized at preoperative level, tolerance of solid food, normal or decreasing bilirubin and INR of at least 80% of the normal value, no intravenous fluids

In chapter 9 we describe the randomized controlled ORANGE trial (Optimized Recovery with Accelerated Nutrition and Gastrointestinal Enhancement). In that trial we assessed within an ERAS protocol, whether postoperative bowel stimulation with magnesium hydroxide and/or Oral Nutritional Support (ONS) are effective in promoting early return of gastrointestinal function and overall postoperative recovery.

68 patients undergoing liver resection at the liver unit of the Royal Infirmary of Edinburgh, UK or the liver unit of Maastricht University Medical Centre, The Netherlands were randomized. Most patients in the trial recommenced oral fluid on the day of surgery, started eating the following day, were mobile by the third day and achieved discharge criteria on the fourth day. Laxatives significantly decreased the time to passage of stool after liver surgery. Calorie intake of the group randomized to ONS was not different from that of patients



who did not receive ONS, suggesting that ONS in the early postoperative phase suppressed normal food intake to the point at which there was no net benefit. Median hospital stay was 6 days, which is significantly shorter than the 8–14 days reported in other centres following traditional perioperative care. Functional recovery was achieved a median of 4 days after surgery, a median of 2 days before discharge from hospital.

In chapter 10 we present the results of an international survey representing 161 hepatopancreatobiliary (HPB) centres worldwide. It demonstrates that adoption of enhanced recovery programmes in liver surgery is limited and warrants greater attention in HPB community. The survey also demonstrates that the majority of HPB centres perform laparoscopic liver surgery although the number of laparoscopic resections carried out in the majority of centres is low. More than half of HPB centres consider a randomized controlled trial comparing outcomes in open and laparoscopic liver surgery prior to the further adoption of laparoscopic liver surgery necessary.

In chapter 11 we present the study protocol of 2 actively accruing international multicentre randomized controlled trials, comparing open and laparoscopic left lateral sectionectomy (ORANGE II) or hemi-hepatectomy (ORANGE II Plus) within an ERAS programme.

The primary endpoint of both the ORANGE II as the ORANGE II plus trial is time to functional recovery. Secondary endpoints are postoperative hospital length of stay, readmission percentage, a composite endpoint of liver surgery specific morbidity, quality of life, body image and cosmetic result, hospital and societal costs over 1 year, long-term incidence of incisional hernias and overall survival in oncologic patients. In both trials it is assumed that time to functional recovery after laparoscopic resection compared to open resection can be reduced by two days. Sample size for the ORANGE II trial has been calculated at 55 patients in each randomization arm. Sample size for the ORANGE II Plus trial has been calculated at 125 patients in each randomization arm.

The question remains whether an RCT is necessary to prove that laparoscopy should be accepted as the preferred method to perform liver resection. Randomization of patients undergoing open or laparoscopic liver resection is not without difficulties. Surgeons and patients in experienced centres will be reluctant to randomize patients because of the absence of clinical and patient equipoise for the laparoscopic resection. Also inexperienced surgeons may be reluctant since they want to embark on laparoscopic liver resection and need the numbers to get through the learning curve. There are even experienced surgeons claiming randomizing patients to be unethical since, in their opinion, enough outcome data have already been published.

However, in most reported trials or systematic reviews aiming at earlier recovery, less pain or

a reduction in LOS after laparoscopic liver resection, type of resection and/or perioperative management were not standardized. Mostly it is unclear which definitions are used for specific outcome parameters and how they were registered.

Moreover it gets more and more recognized that hospital length of stay is an unreliable outcome parameter since it is too dependent of patient's expectations, planning, culture, hospital logistics and reimbursements.

In the ORANGE II trials, the ERAS enhanced recovery protocol provides the perioperative standardization needed. The primary outcome parameter functional recovery representing medically being ready for discharge, is well measurable and based on hard clinical recovery criteria. The use of experienced proctor surgeons in centres with limited experience in laparoscopic liver surgery should eliminate learning curve influences on the outcome. The economic evaluation will include a cost-utility analysis from hospital and a Dutch societal perspective and will provide data on costs per quality adjusted life year (QALY).

The trial design combining an RCT and a prospective registry will improve overall power and strengthen the external validity and generalizability of study results.

#### GENERAL DISCUSSION AND PERSPECTIVES

Over the past century, the number of liver resections performed globally has increased immensely. It is only by the continuous striving for improvement in patient care that this has all become possible. Staged hepatectomies, repeat liver resections, two stage liver resections after unilateral portal vein ligation, liver resections after preoperative portal vein embolization and the liver first approach have all seen the light. Combinations with induction chemotherapy, needle radiofrequency ablation, trans arterial embolization, in situ liver perfusion and Gamma knife or stereotactic radiotherapy have been introduced. All of these have remarkably increased the surgical armamentarium to combat primary or secondary liver tumours.

The problem with most of the new surgical procedures is that they are introduced into the field of liver surgery in a rather uncontrolled way. None of the aforementioned procedures have been subjected to proper testing in randomized controlled trials and may have exposed patients to unnecessary risks. It is evident that this requires change. A major problem is that trials are difficult to perform in surgery. Good Clinical Practice regulations are cumbersome and the incidence of some of the most important outcomes in liver surgery, such as bile leak, liver failure and mortality is too low to make a trial realistic in terms of sufficient patient enrolment or trial duration. To help to solve this problem we developed a composite, liver specific endpoint, which consists of a combination of clinical relevant liver specific individual single endpoints, with each a rather low incidence following liver resections. If combined, the incidence of the liver specific combined endpoint increases and this facilitates

the feasibility of conducting a randomized trial requiring a considerable smaller sample size. Moreover, consistent use of this liver surgery specific CEP may improve comparability of trials and the quality of future meta-analyses.

The way patients are prepared to undergo often a series of interventions as well as the organization of care after such interventions is key in determining outcome.

In the Maastricht University Medical Centre, we gained considerable experience with implementation of best practice peri-operative care for patients: the so-called Enhanced Recovery After Surgery or fast-track programs. This peri-operative care program leads to faster recovery due to optimal pain management, early feeding, less tubes and drains, avoidance of insulin resistance and active mobilization after surgery. Since as a consequence, patients leave the hospital quicker and in a better physical condition this appears to reduce costs and may allow for an earlier start of adjuvant chemotherapy in patients that underwent cancer surgery.

Recently we have shown that even today it still takes more than a decade to implement this knowledge into global HPB surgical practice. Collaborative initiatives, as the Dutch Liver Working Group, defining datasets for clinical multicentre trials and continuous national audits of the Dutch Institute of Clinical Auditing and the international Enhanced Recovery after Surgery group, may help to accelerate the implementation of trial outcomes. A prerequisite for all trials and audits to be unconditionally comparable is the use of globally accepted well-defined outcomes and classification systems. The Accordion<sup>®</sup>, modified Clavien-Dindo-Strasberg, classification system of postoperative surgical complications is the best-defined classification system but disregards intraoperative adverse events. The Satava-classification system for intraoperative adverse events, may be the most suitable to fill that deficit

Until recently but also still today, liver surgery was not offered to many eligible patients. This was not based on objective criteria and it is highly likely that many patients have been denied operations that could have cured them. Ignorance on oncological outcome by non-specialized teams and lack of criteria to measure patients' resilience to surgery and its complications are responsible. Clearly, each patient with colorectal cancer metastases, but probably also every patient with a liver tumour, should be discussed at a specialized liver and colorectal cancer multidisciplinary team meeting. Only in this way will patients have access to optimal expertise and treatment. Therefore, the organization of care should focus on avoiding complications but even more important on how to rescue patients from these often life threatening events, if they occur. A specialized multidisciplinary hepatobiliary team looking after those patients on a 24/7 basis underlines the importance of centralization in high-volume hospitals. Moreover, assessment of fitness to withstand the stress of the potential complications needs to be developed and should be based on objective criteria. Evaluation of the patient by preoperative cardiopulmonary exercise testing and CT-based

volumetric measurement of skeletal muscle mass to assess nutritional status may help to select patients at higher risk for liver surgery.

Just recently individualized patient care and patient safety have been put increasingly on the agenda. The use of structured informed consent, check lists and sign in and sign out procedures as well as stopping moments in surgical procedures has contributed strongly to patient safety. This will no doubt be reflected in patient reported outcome assessment, as suggested by patient societies, to measure outcome. Individualized patient care, although more and more possible, may conflict with the societal strive to offer cost effective treatments. Off course, the treatment proposed to the patients should be tailored and individualized, whereby the acceptance of that proposal by the patients is made by a shared decision of both patient and caregiver. It has become clear that patients often have strong preferences, and their preferences do not always coincide with the preferences of their doctors, the guidelines or the society. In this context it is important to realize that medical specialists, society and patients judge the benefit of a treatment differently. In exploring the limits of resectional liver surgery many members of a multidisciplinary team emphasize what can go wrong while most patients are prepared to take a calculated risk based on what can go well.



# SAMENVATTING

Dit proefschrift richt zich op de klinische uitdagingen van de moderne lever chirurgie. Nieuwe strategieën voor de behandeling van primaire en secundaire levertumoren worden bestudeerd en suggesties worden gedaan om de klinische zorg te optimaliseren, onderzoek en klinische resultaten vergelijkbaar te maken en het ontwerpen van toekomstige onderzoeken mogelijk te maken.

Leverresectie voor kwaadaardige tumoren is, onder anti-tumor therapieën zoals systemische chemotherapie, radiofrequente-of microgolf-ablatie, arteriële chemo-embolisatie en stereotactische radiotherapie, de enige curatieve strategie. In Nederland zijn jaarlijks meer dan 2000 patiënten, met diverse kwaadaardige of symptomatische goedaardige tumoren, potentieel kandidaat voor leverresectie. De belangrijkste indicaties voor deze leverresecties bestaan uit lever-, galweg-of galblaas-kanker of uitzaaiingen van darmkanker, nierkanker, borstkanker en neuro endocriene tumoren. Daarnaast wordt een beperkt deel van de resecties verricht voor symptomatische lever adenomen of hemangiomen.

In het verleden werd leverresectie als gevaarlijk beschouwd. Verbeteringen in chirurgische technieken en perioperatieve zorg hebben samen met multidisciplinaire selectie van patiënten, centralisatie van zorg en internationale kennisuitwisseling, leverresectie redelijk veilig gemaakt. Complicaties na leverresectie komen bij 30-40% van de patiënten voor en zijn redelijk voorspelbaar. Bloedingscomplicaties treden overwegend op tijdens de operatie of in de vroege postoperatieve fase. Galweg complicaties, intra-abdominale abscessen of leverfalen in de latere postoperatieve fase. Complicaties vereisen vaak chirurgische, endoscopische of radiologische interventies, maar worden doorgaans door patiënten goed verdragen en beïnvloeden slechts tijdelijk het herstel proces.

De huidige focus in de lever chirurgie is hoe de indicatie criteria uit te breiden zodat meer patiënten in aanmerking komen voor resectie, hoe het risico te verminderen en hoe korte en lange termijn resultaten te verbeteren.

#### DEEL 1 - DE GRENZEN IN DE LEVER CHIRURGIE

In deel 1 van dit proefschrift wordt het resultaat van het uitbreiden van de indicatie criteria voor lever resectie en het omkeren van de behandelvolgorde bij patiënten met uitzaaiingen van darm- of endeldarm-kanker besproken.

Tot enkele jaren geleden kwamen alleen patiënten met maximaal 3 uitzaaiingen, perifeer gelegen in één zijde van de lever, met een verwachte resectie marge groter dan 10 mm en zonder aanwijzingen op uitzaaiingen buiten de lever in aanmerking voor partiële leverresectie. Tegenwoordig kunnen meerdere uitzaaiingen, ook buiten de lever worden verwijderd en is een minimale resectie marge van 1 mm voldoende om een significant overlevingsvoordeel te bereiken. Functie van de restlever na leverresectie is nu de belangrijkste determinant van resectabiliteit geworden.

De studie in hoofdstuk 2 onderzocht 298 patiënten die in het Maastricht UMC tussen 1991 en 2010 een partiële leverresectie voor colorectale leveruitzaaiingen ondergingen. 169 patiënten zaten in de groep met beperkte indicatie criteria en 129 patiënten in de groep met uitgebreide indicatie criteria.

De studie liet zien dat door het uitbreiden van de indicatie criteria meer patiënten in aanmerking komen voor leverresectie maar dat het uitbreiden van de criteria ook zijn gevolgen heeft voor patiënten. Er waren geen significante verschillen in bloedverlies tijdens de operatie, de duur van verblijf in het ziekenhuis, het aantal heropnames en 90 dagen postoperatieve sterfte tussen beide groepen. Echter, in de uitgebreide indicatie groep was de mediane operatietijd aanzienlijk langer, kwamen grote complicaties vaker voor en het microscopische radicale resectie (R0) percentage was lager. Na verloop van tijd kreeg 56% van patiënten met een microscopisch niet radicale resectie (R1) recidief uitzaaiingen, maar slechts 17% op de plaats van het oude R1 resectievlak. Patiënten met beperkte indicatie criteria hadden een 5-jaars overleving van 60,5% met de uitgebreide indicatie criteria een 5-jaars overleving van 33,2%. De 10-jaars overleving was respectievelijk 35,5% en 15,8%.

Ook andere onderzoeken hebben laten zien dat deze patiënten een goede kwaliteit van leven hebben. Het lijkt daarom gerechtvaardigd om creatief te zijn in strategieën die het toekomstige resectie percentage bij patiënten met colorectale uitzaaiingen in de lever kunnen verhogen. Het kan zinnig zijn om verschillende behandelingen te combineren die alle gericht zijn op verwijderen of vernietigen van uitzaaiingen, terwijl de functionele lever capaciteit wordt gehandhaafd of vergroot.

De studie in hoofdstuk 3 onderzocht de haalbaarheid en het klinisch resultaat van een lever-eerst strategie bij 22 patiënten die in het Maastricht UMC tussen 2005 en 2010 een leverresectie ondergingen voor colorectale leveruitzaaiingen van voornamelijk endeldarmkanker. De klassieke benadering voor patiënten met synchrone colorectale leveruitzaaiingen omvat resectie van de primaire tumor, optioneel gevolgd door aanvullende chemotherapie en uiteindelijk gevolgd door leverchirurgie. Nadelen van deze behandelingsvolgorde zijn leverschade door de chemotherapie, het radiologisch maar niet histologisch verdwijnen van resectabele leveruitzaaiingen of mogelijke progressie van de uitzaaiingen tot voorbij de resectabiliteits grens. Dit laatste kan vooral optreden wanneer complicaties na colorectale chirurgie de verdere behandeling vertragen. Bij een lever-eerst strategie wordt een omgekeerde volgorde in de behandeling gehanteerd. Voordeel van de lever-eerst strategie is dat de uitzaaiingen, als belangrijkste doodsoorzaak, als eerste behandeld worden. Een ander voordeel zou kunnen zijn dat de toediening van een deel van de chemotherapie voor de operatie een kans biedt om een tumorrespons te beoordelen en daarmee het biologische gedrag van de tumor en leveruitzaaiingen te bepalen. Bovendien verschaft de lever-eerst strategie een tijdsperiode gedurende welke eventueel latent aanwezige uitzaaiingen buiten de lever een kans hebben om zichtbaar te worden.

In de studie ondergingen 18 patiënten (81,8%) het volledige lever-eerst behandelplan voor lever en primaire tumor. Belangrijk is dat het interval tussen de operaties voor de lever en de endeldarm tumor vergelijkbaar was voor patiënten die wel en patiënten die geen com-



plicaties na de lever operatie ontwikkelden. De overige patiënten weken af van het protocol als gevolg van het ontstaan van inoperabele uitzaaiingen buiten de lever, in de loop van hun behandeling (d.w.z. onder chemotherapie). Dit ondersteunt het mogelijke voordeel van het chirurgie-vrije interval. Patiënten kan een operatie bespaard worden in het geval van progressie van de ziekte. Vooral wanneer voor de primaire tumor een voorbehandeling met bestraling of chemotherapie geïndiceerd is en er dus een mogelijkheid voor de lever-eerst benadering ontstaat, moet in het multidisciplinaire geïndividualiseerde behandelingsplan van deze patiënten deze omgekeerde volgorde worden overwogen.

Tenslotte vormen de observaties in deze studie een argument om de behandeling van patiënten met synchrone CRCLM te beginnen met 3 cycli systemische chemotherapie, gevolgd door leverchirurgie en daarna de laatste 3 cycli chemotherapie. De operatie van dikke darm of endeldarm wordt dan uitgevoerd aan het einde van de behandel sequentie en alleen bij patiënten die daar echt nog baat bij hebben.

## DEEL 2 - REDUCTIE VAN DE RISICO'S VAN LEVER CHIRURGIE

In deel 2 van dit proefschrift beschrijven we de virtuele leverresectie en lever volumetrie met 3 verschillende beeldanalyse systemen. Nauwkeurige preoperatieve risicobeoordeling ter bepaling of een patiënt een grote of uitgebreide lever resectie kan ondergaan, blijft de Heilige Graal van de lever chirurgie. Voor zover levervolume overeenkomt met leverfunctie en nauwkeurige systemen om de functie van de toekomstige restlever te voorspellen ontbreken, blijft beoordeling en voorspelling van levervolume, en met name de omvang van de toekomstige restlever essentieel. Dit is vooral van belang bij patiënten met een verminderde leverfunctie als gevolg van voorbehandeling met chemotherapie, cirrose of leververvetting. Tevens is dit belang bij patiënten die een zeer uitgebreide leverresectie moeten ondergaan.

Het lever volume kan nauwkeurig berekend worden met computertomografie (CT) en magnetische resonantie imaging (MRI) scans maar lever volumetrie software is meestal verbonden met scanner systemen en vereist een ervaren radioloog. Ook moet de voorgenoemde operatie bekend zijn om het toekomstige overgebleven lever volume nauwkeurig te kunnen voorspellen en dit vereist de expertise van een lever chirurg. Wegens gebrek aan niet te dure, gebruiksvriendelijke, tijd efficiënte en gemakkelijk toegankelijke software voor lever volumetrie is het toekomstige lever volume vaak niet precies bekend bij het multidisciplinaire team dat adviseert of een leverresectie geïndiceerd en mogelijk is. De recente ontwikkeling van downloadbare open source of door de overheid gefinancierde software voor beeldanalyse en de ontwikkeling van Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) standaard, hebben het mogelijk gemaakt CT of MRI lever volumetrie op een standalone of netwerk-aangesloten personal computer uit te voeren.

In hoofdstuk 4 beschrijven we het gebruik en testen we de nauwkeurigheid van de gratis

downloadbare software ImageJ voor lever CT volumetrie bij 15 patiënten die een grote hepatectomie voor colorectale kanker uitzaaiingen ondergaan. ImageJ is ontwikkeld aan het National Institute of Health (NIH) om klinische beeld analyse te ondersteunen. In de studie blijkt dat een sterke correlatie bestaat tussen geresecteerd gewicht van de lever en preoperatief CT-gemeten levervolume, waarmee bewezen wordt dat door een chirurg nauwkeurige CT volumetrische analyse kan worden uitgevoerd op een personal computer. Echter, volumetrie met ImageJ is tijdrovend. Een handmatige analyse van de lever duurt 50 seconden per CT slice. Een volledige volumetrie van een hele lever duurt gemiddeld 25 tot 28 minuten. Door het verhogen van de slice dikte naar 1 cm werd de tijdsduur nodig voor een volumetrie verminderd zonder de nauwkeurigheid te beperken.

Onlangs is een meer geavanceerd en gebruiksvriendelijker, gratis downloadbare open source software OsiriX, beschikbaar gekomen. Het systeem is ontwikkeld door een team werkzaam aan de UCLA, Los Angeles, VS en Le Tour Ziekenhuis, Genève, Zwitserland.

In hoofdstuk 5 beschrijven we het gebruik en testen de nauwkeurigheid van OsiriX CT volumetrie bij 25 patiënten die een leverresectie ondergingen. De resultaten worden vergeleken met de lever CT volumetrie uitgevoerd door een radioloog met behulp van de standaard radiologische software (iNtuition, Terra Recon) gekoppeld aan het Maastricht UMC CT-scanner systeem. De studie laat een sterke correlatie zien tussen het chirurgisch verwijderde levergewicht en het preoperatief met OsiriX en iNtuition voorspelde levervolume. Dit bewijst dat nauwkeurige CT lever volumetrie kan worden uitgevoerd met beide systemen. De gemiddelde tijd die nodig is om het totale volume lever, tumor volume en resectie volume met OsiriX te analyseren was 19 minuten. Dit is iets sneller dan de tijd gerapporteerd voor ImageJ, wat kan worden verklaard door de halfautomatische selectie van de lever oppervlakten met OsiriX.

In de studie, ontdekten we ook dat de volumes berekend door iNtuition op onverklaarbare wijze werden veranderd wanneer het Hounsfield window niveau werd veranderd, bijvoorbeeld van buik naar lever window. Dit kan hebben geleid tot verschillen in volumetrie resultaten tussen de twee pakketten en tussen patiënten. Hierdoor rijst de vraag of iNtuition wel moet worden beschouwd als de 'goud standaard' voor klinisch gebruik. Als gevolg zocht Terra Recon, het bedrijf dat iNtuition ontwikkelt, naar een oplossing om dit ongewenste verschijnsel aan te pakken en heeft het een speciaal lever sjabloon ontwikkeld. Toekomstig onderzoek zal nodig zijn om te bepalen of dit nieuwe sjabloon nauwkeuriger is bij de beoordeling van het levervolume.

In hoofdstuk 6 vergelijken we de nauwkeurigheid in CT lever volumetrie met ImageJ, OsiriX en iNtuition bij 15 patiënten die een rechter hemihepatectomie ondergingen. Er was een sterke correlatie van de gewichten van de geresecteerde hemi-levers met de volumes geme-

ten met radiologie software iNtution en de volumes gemeten met ImageJ en OsiriX. Hieruit blijkt dat ImageJ en OsiriX, zelfs bij gebruik door niet-radiologen, minstens zo geschikt zijn voor CT volumetrie van de lever als het professionele software pakket iNtution. Bovendien biedt OsiriX een belangrijk voordeel ten opzichte ImageJ omdat het een integraal beeld archief en communicatiesysteem (PACS) heeft. De CT scan en volumetrie gegevens van alle onderzochte patiënten worden automatisch opgeslagen.

### DEEL 3 - VERBETERING VAN DE UITKOMST VAN LEVERCHIRURGIE:

#### VERANDER DE OPERATIE TECHNIEK EN VERANDER DE PERIOPERATIEVE ZORG

Perioperatieve zorg bij patiënten die een leverresectie ondergaan is nog steeds sterk beïnvloed door dogma en traditie. Binnen het traditionele perioperatieve zorgpad varieert het mediane ziekenhuisverblijf van patiënten na leverresectie tussen 8 en 14 dagen.

Multimodale perioperatieve zorg protocollen, meestal aangeduid als fast-track of verbeterde herstel programma's, sturen patiënt verwachtingen, beïnvloeden klinische factoren die postoperatief herstel vertragen zoals pijn, darm dysfunctie en immobiliteit, en combineren een reeks van interventies om perioperatieve stress en orgaan falen te verminderen. Dergelijke programma's stellen goed geïnformeerde patiënten in staat om actief deel te nemen aan het herstel proces. Ze versnellen het postoperatieve herstel en verminderen daarmee de lengte van het ziekenhuisverblijf.

In hoofdstuk 7 beschrijven we de implementatie studie van het evidence-based multimodale Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) lever-programma, nieuw ontwikkeld door de levercentra van de internationale ERAS-groep in Maastricht, Edinburgh en Tromsø. Het verbeterde herstel protocol werd prospectief onderzocht in een opeenvolgende reeks van 61 patiënten die een leverresectie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum of in de Royal Infirmary of Edinburgh, Verenigd Koninkrijk ondergingen. Resultaten werden vergeleken met die van een opeenvolgende reeks van 100 patiënten die leverresectie ondergingen in een van beide klinieken voor de implementatie van het ERAS lever-programma, toen een meer traditioneel zorgpad nog in gebruik was.

De studie toonde aan dat het gebruik van het versneld herstelprogramma postoperatief herstel versnelt en leidt tot een significant korter ziekenhuisverblijf. De meeste patiënten die volgens het ERAS-protocol behandeld waren, waren in staat om binnen 4 uur na leverresectie te drinken, normaal voedsel te eten op de dag na de operatie en werden op de vijfde dag na de operatie uit het ziekenhuis ontslagen. Bovendien is het programma veilig gebleven, omdat er geen significante verschillen waren in het aantal heropnames, complicaties en mortaliteit tussen ERAS en controlegroepen.

Een andere trend is de groeiende voorkeur van chirurgen en patiënten voor de laparosc-

pische leverresectie t.o.v. open resectie. Laparoscopische leverresectie kan veel voordelen hebben ten opzichte van open leverresectie. Diverse publicaties in de afgelopen 15 jaar presenteren gegevens van meer dan 4000 patiënten en laten consequent zien dat deze patiënten minder last van pijn, een sneller herstel en een korter ziekenhuisverblijf hebben. Echter, al deze uitkomsten zijn waarschijnlijk onderhevig aan bias omdat ze nooit onderzocht zijn in een gerandomiseerd gecontroleerde studie waarin open en laparoscopische leverresectie worden vergeleken.

Het is pas sinds kort dat de chirurgische gemeenschap het idee heeft aanvaard dat beide strategieën synergetisch kunnen zijn. De laparoscopische benadering is een manier om de chirurgische ingreep voor de patiënt te beperken en kan worden gezien als een hedendaags kernelement van het ERAS programma.

In hoofdstuk 8 beschrijven we een retrospectieve, multicenter studie naar het effect van een ERAS programma bij patiënten die een laparoscopische leverresectie ondergingen. 26 patiënten werden behandeld door laparoscopische leverresectie gedurende een periode van 5 jaar. Uitkomsten van dertien patiënten die laparoscopische leverresecties binnen het ERAS programma in het Maastricht UMC ondergingen werden vergeleken met dertien patiënten die een laparoscopische leverresectie in een traditioneel perioperatief zorgpad in het Maastricht UMC (n = 3), AMC Amsterdam (n = 4), UMC Utrecht (n = 2) en UMC Groningen (n = 4) ondergingen. Hoewel het verschil klein is, suggereert de studie dat een multimodaal verbeterd herstelprogramma in laparoscopische lever chirurgie haalbaar en veilig is en kan leiden tot versneld functioneel herstel en een verkorting van de duur van het ziekenhuisverblijf.

Voorlopig blijft het onduidelijk welk deel van de kortere opnameduur voortvloeit uit de invoering van een formeel zorgpad en welk deel voortvloeit uit de ERAS kernelementen van dat zorgpad. Met behulp van adequaat gepowerde en goed ontworpen multicenter trials moet de waarde van de verschillende kernelementen van het ERAS versneld herstel programma één voor één worden vastgesteld.

Daarnaast wordt meer en meer erkend dat de lengte van ziekenhuisverblijf, de meest gebruikte uitkomstmaat in studies over de waarde van de laparoscopische techniek of versneld herstel programma's, niet alleen afhankelijk is van het herstel, maar ook sterk beïnvloed wordt door de verwachtingen van de patiënt en de ontslagplanning van het ziekenhuispersoneel. Tijdsduur tot functioneel herstel in plaats van lengte van het ziekenhuisverblijf kan een betere uitkomstmaat zijn voor toekomstig onderzoek. Een patiënt is volledig functioneel hersteld of medisch klaar voor ontslag als aan de volgende vijf criteria wordt voldaan: Adequate pijnbestrijding met orale pijnstillers, gemobiliseerd op preoperatief niveau, tolerantie van vast voedsel, normaal of te verlagen bilirubine en INR van ten minste 80% van de normale waarde, geen intraveneuze vloeistoffen.

In hoofdstuk 9 beschrijven we de gerandomiseerd gecontroleerde ORANGE trial (Optimized Recovery with Accelerated Nutrition and Gastrointestinal Enhancement). In dit onderzoek bekijken we door twee elementen van het ERAS-protocol aan te passen of postoperatieve darm stimulatie met magnesium hydroxide en / of orale drinkvoeding (ONS) effectief is in het bevorderen van de terugkeer van gastro-intestinale functies en het algehele postoperatieve herstel na lever resectie.

68 patiënten die in de Royal Infirmary of Edinburgh, Verenigd Koninkrijk of het Maastricht Universitair Medisch Centrum een leverresectie ondergingen werden gerandomiseerd. De studie toonde aan dat de meeste patiënten op de dag van de operatie weer water dronken en de dag na de operatie weer begonnen met eten van vast voedsel. De patiënten waren op de derde dag volledig gemobiliseerd en voldeden op de vierde dag na de operatie aan de vooraf gedefinieerde ontslagcriteria. Het gebruik van laxeermiddelen zorgde voor een significante eerdere stoelgang. Daarentegen was in de postoperatieve fase het aantal ingenomen calorieën van patiënten in de groep met drinkvoeding niet anders dan die van patiënten die geen drinkvoeding ontvingen. Dit suggereert dat het gebruik van drinkvoeding in de vroege postoperatieve fase normale voedselinname onderdrukt tot het punt waarop er geen netto voordeel is. Het mediane ziekenhuisverblijf was 6 dagen. Dit is aanzienlijk korter dan de 8-14 dagen gemeld in andere centra met traditionele perioperatieve zorg. Functioneel herstel werd mediaan op 4 dagen na de operatie bereikt, gemiddeld 2 dagen voor ontslag uit het ziekenhuis.

In hoofdstuk 10 presenteren we de resultaten van een internationale enquête onder 161 hepatopancreatobiliaire (HPB) centra wereldwijd. Het toont aan dat het gebruik van verbeterde herstelprogramma's in de lever chirurgie beperkt is en rechtvaardigt meer aandacht voor deze programma's in de HPB gemeenschap. Het onderzoek toont ook aan dat de meerderheid van de HPB centra laparoscopische leveroperaties uitvoert, hoewel het aantal laparoscopische resecties in het merendeel van de centra laag is. Tevens vindt meer dan de helft van de HPB centra het noodzakelijk dat in een gerandomiseerd gecontroleerde studie de resultaten van open en laparoscopische lever chirurgie worden vergeleken voordat besloten wordt of verdere invoering van de laparoscopische lever chirurgie nodig is.

In hoofdstuk 11 presenteren we de studieprotocollen van 2 gerandomiseerd gecontroleerde studies die internationaal multicentrisch actief includeren. De studies vergelijken open en laparoscopische linker laterale sectionectomie (ORANGE II) of hemihepatectomie (ORANGE II Plus) binnen een ERAS programma.

Tijdsduur tot functioneel herstel is het primaire eindpunt van zowel de ORANGE II als ORANGE II Plus trial. Secundaire eindpunten zijn postoperatieve duur van ziekenhuisverblijf, percentage heropnamen, een samengesteld eindpunt van leverchirurgie specifieke com-

plicaties, kwaliteit van leven, lichaamsbeeld en cosmetisch resultaat, ziekenhuis en maatschappelijke kosten gedurende 1 jaar, ontstaan van littekenbreuken op lange termijn en overlevingsduur bij oncologische patiënten. In beide studies wordt aangenomen dat de periode tot functioneel herstel na laparoscopische resectie kan worden verminderd met twee dagen ten opzichte van open resectie. Steekproefomvang voor de ORANGE II studie is berekend op 55 patiënten in elke gerandomiseerde groep. Steekproefomvang voor de ORANGE II Plus studie is berekend op 125 patiënten in elke gerandomiseerde groep.

De vraag blijft of een gerandomiseerd gecontroleerde studie, met al zijn moeilijkheden, noodzakelijk is om te bewijzen dat laparoscopie moet worden aanvaard als voorkeurs techniek van een lever resectie. Chirurgen en patiënten in ervaren centra zullen aarzelen om patiënten te randomiseren omdat er een gevoelsmatige voorkeur is voor de laparoscopische resectie. Ook onervaren chirurgen kunnen aarzelen omdat ze zich de techniek van de laparoscopische leverresectie eigen willen maken en de aantallen in hun leercurve nodig hebben. Er zijn zelfs ervaren chirurgen die beweren dat het randomiseren van patiënten onethisch is, omdat naar hun mening, er al genoeg uitkomst gegevens gepubliceerd zijn.

Echter, in de meeste gerapporteerde onderzoeken of systematische reviews die gericht zijn op sneller herstel, minder pijn of een vermindering van opnameduur na laparoscopische leverresectie, waren type resectie en / of perioperatieve zorg niet gestandaardiseerd. Meestal is het niet duidelijk welke definities werden gebruikt voor specifieke uitkomstmaten en hoe ze werden geregistreerd. Tevens wordt het steeds duidelijker dat de ziekenhuisverblijfsduur een onbetrouwbare uitkomstmaat is omdat het te afhankelijk is van patiënt verwachtingen, planning, cultuur, ziekenhuis logistiek en vergoedingen.

In de ORANGE II studies voorziet het ERAS versneld herstel protocol in de gewenste perioperatieve standaardisatie. De primaire uitkomst parameter functioneel herstel/medisch klaar voor ontslag is goed meetbaar en gebaseerd op harde klinische herstel criteria. Het gebruik van een ervaren gast chirurg in centra met een beperkte ervaring in laparoscopische leverchirurgie moet de invloed van de leercurve op de uitkomst elimineren. De economische evaluatie zal een kosten-batenanalyse vanuit ziekenhuis en Nederlandse maatschappelijk perspectief bevatten en gegevens verstrekken over de kosten per quality adjusted life year (QALY).

De opzet, waarin een gerandomiseerd gecontroleerde studie en een prospectieve registratie gecombineerd worden, zal de power, de externe validiteit en generaliseerbaarheid van studieresultaten versterken.

### ALGEMENE DISCUSSIE EN TOEKOMST PERSPECTIEF.

In de afgelopen eeuw is het aantal wereldwijd uitgevoerde leverresecties enorm toegenomen. Deze toename is mogelijk geworden door het continue streven naar verbetering van de patiëntenzorg. Recidief resecties, gepland gefaseerde leverresecties, leverresecties na eenzijdige embolisatie van de poortader en de lever eerst benadering hebben allemaal het licht gezien. Combinaties met inductie van chemotherapie, radiofrequente ablatie, trans arteriële chemo embolisatie, in situ perfusie en Gamma Knife of stereotactische radiotherapie zijn geïntroduceerd. Al deze ontwikkelingen hebben het chirurgisch instrumentarium om primaire of secundaire levertumoren te bestrijden, vergroot.

Het probleem met de meeste nieuwe chirurgische procedures is dat ze op een tamelijk ongecontroleerd wijze zijn geïntroduceerd. Geen van de bovengemelde procedures is onderworpen aan de juiste testen in gerandomiseerd gecontroleerde studies, waardoor patiënten mogelijk kunnen zijn blootgesteld aan onnodige risico's. Dit moet te veranderen. Gerandomiseerd gecontroleerde onderzoeken zijn echter moeilijk uit te voeren in de chirurgie. Good Clinical Practice regels en procedures zijn omslachtig en tijdrovend en de frequentie van sommige van de belangrijkste resultaten in de lever chirurgie, zoals gal lekkage, leverfalen en sterfte, is te laag om een onderzoek uitvoerbaar te maken in termen van voldoende patiëntdeelname of tijdsduur van het onderzoek. Om dit probleem op te lossen hebben we een samengesteld, lever specifiek eindpunt ontwikkeld, dat bestaat uit een combinatie van klinisch relevante lever specifieke individuele eindpunten, met elk een vrij lage frequentie na leverresecties. In gecombineerde vorm neemt de frequentie van het lever specifieke gecombineerde eindpunt toe, hetgeen de haalbaarheid van het uitvoeren van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek door een aanzienlijk kleinere steekproefomvang verhoogt. Bovendien kan consequent gebruik van dit leverchirurgie specifieke gecombineerde eindpunt de vergelijkbaarheid van trials en de kwaliteit van toekomstige meta-analyses verbeteren.

De wijze waarop patiënten worden voorbereid op vaak een reeks ingrepen alsmede de organisatie van de zorg na deze ingrepen zijn van grote invloed op de uitkomst. In het Maastricht Universitair Medisch Centrum hebben we uitgebreide ervaring opgedaan met de implementatie van best practice perioperatieve zorg voor patiënten: het zogenaamde Enhanced Recovery After Surgery of fast-track programma. Dit perioperatieve zorg programma leidt tot een sneller herstel dankzij een voorlichting, optimale pijnbestrijding, vroeg hervatten van voeding, minder slangen en drains, en actieve mobilisatie na de operatie. Als gevolg hiervan verlaten patiënten sneller en in beter conditie het ziekenhuis. Dit blijkt kosten te verlagen en maakt tevens een vroegere start van aanvullende chemotherapie bij patiënten die kanker chirurgie ondergingen, mogelijk.

Recent hebben we aangetoond dat het zelfs vandaag de dag nog meer dan een decennium duurt om de opgedane kennis wereldwijd te implementeren in de algemeen chirurgische praktijk. Samenwerkingsinitiatieven en dataregistratie van de Nederlandse Lever Werkgroep, het Nederlands Instituut voor Clinical Auditing en de internationale Enhanced Recovery after Surgery Groep kunnen helpen om de implementatie van de opgedane kennis te versnellen. Het gebruik van wereldwijd geaccepteerde welomschreven resultaten- en classificatiesystemen is een voorwaarde om alle onderzoeken en controles onvoorwaardelijk met elkaar te kunnen vergelijken. De Accordion<sup>®</sup>, gemodificeerde Clavien-Dindo-Strasberg, classificatiesysteem van postoperatieve chirurgische complicaties is het best omschreven classificatiesysteem maar houdt geen rekening met intra-operatieve complicaties. Het Sata-tava-classificatiesysteem voor intra-operatieve complicaties zou het meest geschikte systeem kunnen zijn om dat tekort aan te vullen.

Tot voor kort, maar ook vandaag de dag nog, werd een leveroperatie niet aangeboden aan alle daarvoor in aanmerking komende patiënten. Dit was niet gebaseerd op objectieve criteria en het is zeer waarschijnlijk dat veel patiënten een operatie is onthouden die hen had kunnen genezen. Onwetendheid over oncologische uitkomst van niet-gespecialiseerde teams en het ontbreken van criteria om de lichamelijke veerkracht van patiënten tot chirurgie en de complicaties ervan te meten, zijn hiervoor verantwoordelijk. Het is duidelijk dat elke patiënt met colorectale kanker uitzaaiingen, maar waarschijnlijk ook elke patiënt met een levertumor, moet worden besproken in een gespecialiseerd lever- en darm-kanker multidisciplinair teamoverleg. Alleen op deze manier zullen patiënten toegang hebben tot optimale deskundigheid en behandeling. Daarom moet de organisatie van zorg niet alleen gericht zijn op het voorkomen van complicaties, maar ook op het redden van patiënten van vaak levensbedreigende complicaties, mochten deze optreden. Een gespecialiseerd multidisciplinair hepatobiliair team dat deze patiënten op een 24/7 basis in de gaten houdt, onderstreept het belang van centralisatie in hoog-volume ziekenhuizen. Bovendien moet een beoordeling van geschiktheid om de stress van mogelijke complicaties te weerstaan, gebaseerd op objectieve criteria, worden ontwikkeld. Evaluatie van de patiënt met behulp van preoperatieve cardiopulmonale inspanningstesten en CT-gebaseerde volumetrische meting van spiermassa om de voedingstoestand te beoordelen kunnen helpen om patiënten te selecteren op hoger risico bij een leveroperatie.

Pas recent zijn geïndividualiseerde patiëntenzorg en de veiligheid van de patiënt in toenemende mate op de agenda gezet. Het gebruik van gestructureerde geïnformeerde toestemming, checklists, aan- en afmeld procedures en stop-momenten in chirurgische procedures hebben sterk bijgedragen aan de veiligheid van patiënten. Dit zal ongetwijfeld tot uiting komen in patiënt uitkomst evaluaties, zoals voorgesteld door patiënt organisaties. Geïndividualiseerde patiëntenzorg, hoewel meer en meer mogelijk, kan in strijd zijn met het maatschappelijke streven naar meer kosteneffectieve behandelingen. Natuurlijk moet het



behandelvoorstel per patiënt worden afgestemd en geïndividualiseerd zijn. Maar de aanvaarding van een behandelvoorstel door de patiënt is vervolgens een gezamenlijke beslissing van de patiënt en de behandelaar. Het is duidelijk dat patiënten vaak sterke voorkeuren hebben en dat hun voorkeuren niet altijd samenvallen met die van hun artsen, de samenleving en de richtlijnen. In deze context is het belangrijk te beseffen dat medisch specialisten, de samenleving en patiënten verschillend oordelen over het voordeel van een behandeling. In het verkennen van de grenzen van de resectie leverchirurgie benadrukken veel leden van een multidisciplinair team wat er mis kan gaan, terwijl de meeste patiënten bereid zijn om een berekend risico te nemen op basis van wat goed kan gaan.