

Assessing outcomes of liver surgery : current status and future prospects

Citation for published version (APA):

van den Broek, M. A. J. (2013). *Assessing outcomes of liver surgery : current status and future prospects*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130328mb>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130328mb](https://doi.org/10.26481/dis.20130328mb)

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.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT “ASSESSING OUTCOMES OF LIVER SURGERY: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS”



PROMOVENDA: Maartje van den Broek
PROMOTOR: Prof. dr. CHC Dejong
COPROMOTOR: Dr. SWM Olde Damink
PROMOTIEDATUM: 28 maart 2013 om 14.00 uur
UNIVERSITEIT: Universiteit Maastricht
EPUB EN PDF TE DOWNLOADEN VIA:
www.e-pubs.nl/?epub=maartjevandenbroek

Een leveroperatie is de behandeling van keuze voor een groot aantal levertumoren. Na zo'n operatie zijn het volume en de functie van de restlever tijdelijk afgenomen. Als zij niet tijdig herstellen, kan postoperatief leverfalen (PLF) optreden. PLF wordt gekenmerkt door een verstoring van de fysiologische functies van de lever, hetgeen tot hyperbilirubinemie, stollingsstoornissen en hepatische encephalopathie kan leiden. Het optreden van PLF is geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit na leverchirurgie. Dit proefschrift had als doel de uitkomsten van leverchirurgie te analyseren, met speciale aandacht voor PLF. Dit vertaalt zich in de volgende drie specifieke doelen:

Doel 1. Ontwikkelen van methoden die de haalbaarheid vergroten van het verrichten van kwalitatief hoogwaardig onderzoek naar klinische uitkomsten van leverchirurgie.

Doel 2. Evalueren van operatiegebonden risicofactoren voor PLF middels het bestuderen van het effect van verschillende chirurgische technieken op het ontwikkelen van levercel schade.

Doel 3. In kaart brengen van patiëntgebonden risicofactoren voor PLF, in het bijzonder schade aan de sinusoiden van de lever als gevolg van oxaliplatin in patiënten met colorectale levermetastasen.

In het eerste deel van dit proefschrift werd gezocht naar strategieën die het verrichten van hoogwaardig onderzoek naar klinische uitkomsten van leverchirurgie kunnen vergroten. Onze onderzoeksresultaten laten zien dat de haalbaarheid van gerandomiseerd onderzoek, dat gebruik maakt van klinische eindpunten na leverchirurgie, laag is door de grote patiëntenaantallen die hiervoor nodig zijn als gevolg van de lage incidentie van complicaties. De oplossing kan gezocht worden in de implementatie van een goed gedefinieerd en zorgvuldig gecomponeerd leverchirurgie specifiek samengesteld eindpunt dat bestaat uit PLF, ascites, intra-abdominaal abces, intra-abdominale bloeding, gallekkage en operatieve mortaliteit. Doordat

de incidentie van dit leverchirurgie specifiek samengestelde eindpunt significant hoger is, zijn de patiëntenaantallen die nodig zijn voor een gerandomiseerde studie kleiner.

In het tweede deel van dit proefschrift werden operatiegebonden risicofactoren voor PLF bestudeerd. Hiertoe werd het effect van twee chirurgische technieken op levercel schade onderzocht. We tonen aan dat het mobiliseren van de lever geassocieerd is met levercel schade en inflammatie in de lever, proportioneel aan de duur van de mobilisatie. Of het voorkomen van deze inflammatoire reactie in de lever leidt tot betere uitkomsten na leverchirurgie, zal in toekomstige studies onderzocht moeten worden. Vervolgens laten we in een gerandomiseerde klinische studie in de mens zien dat het toepassen van een Pringle manoeuvre met 15 of 30 minuten durende ischemische intervallen leidde tot vergelijkbare levercel schade, gemeten middels het *liver fatty acid-binding protein* gehalte in het plasma. Echter, het achterwege laten van de Pringle manoeuvre leidde tot significant minder levercel schade. Daarom concluderen wij dat de Pringle manoeuvre terughoudend gebruikt moeten worden tijdens een leveroperatie.

In het derde deel werden patiëntgebonden risicofactoren voor PLF onderzocht. Meer specifiek werd gekeken naar schade aan de sinusoiden van de lever als gevolg van oxaliplatin in patiënten colorectale levermetastasen. Deze schade wordt ook wel het sinusoidaal obstructie syndroom (SOS) genoemd. Aan de hand van twee patiënten casussen laten we zien dat de aanwezigheid van sinusoidale schade tot levensbedreigende postoperatieve complicaties kan leiden, zoals portale hypertensie, hoge tractus digestivus bloedingen en PLF. Vervolgens observeren we dat sinusoidale schade in 60 procent van de patiënten met colorectale levermetastasen, die preoperatief behandeld zijn met oxaliplatin, aanwezig is. We tonen aan dat de respons van colorectale levermetastasen op chemotherapie verminderd is in deze patiënten. Tevens demonstreren we dat het preoperatief meten van het hyaluronzuur gehalte in het plasma een betrouwbare methode is om patiënten die een verhoogd risico hebben op sinusoidale schade te identificeren. Tot slot bewijzen we in een proefdiermodel dat het flavonoïde monoHER levercel schade en sinusoidale schade als gevolg van toxische middelen, zoals oxaliplatin, kan voorkomen. Gebaseerd op onze bevindingen adviseren wij om bij de indicatiestelling van preoperatieve chemotherapie in patiënten met colorectale levermetastasen de voordelen (verkleining van het tumorvolume) zorgvuldig af te wegen tegen de nadelen (sinusoidale schade en het risico op complicaties na leverchirurgie). Als chemotherapie geïndiceerd is, is het verstandig een grondige preoperatieve analyse te verrichten die gericht is op het analyseren van het restlevervolume en -functie. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het ontwikkelen van interventies om sinusoidale schade tijdens op oxaliplatin-gebaseerde chemotherapie te voorkomen in de mens.

Kijk voor het volledige proefschrift op www.e-pubs.nl/?epub=maartjevandenbroek