

University of Groningen

Factors associated with outcome of liver surgery and hepatocellular carcinoma

Alkozai, Edris M.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Alkozai, E. M. (2016). *Factors associated with outcome of liver surgery and hepatocellular carcinoma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Chronische leverziekte die resulteert in fibrose- en of cirrose is, ongeacht de onderliggende etiologie, geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. Hoewel de medicamenteuze behandeling een belangrijk onderdeel is van de specialistische zorg voor deze patiënten, is levertransplantatie de enige potentieel curatieve behandeling. De uitkomst van de leverchirurgie wordt beïnvloed door verschillende perioperatieve factoren, met name door de intra-operatieve bloedverlies, en door de regeneratiecapaciteit van de restlever. Nieuwe therapeutische strategieën om deze factoren te beïnvloeden zullen van groot belang zijn voor verdere verbetering van de prognose. Dit proefschrift beschrijft verschillende klinische- en preklinische studies en heeft als doel om de perioperatieve factoren die de uitkomsten van een leveroperatie beïnvloeden beter in kaart te brengen. Daarnaast richt dit proefschrift zich op de vraag of het ontwikkelen van levercelkanker of hepatocellulair carcinoom (HCC) bij patiënten met cirrose, geassocieerd is met activatie van primaire hemostase en een veranderde samenstelling van de in bloedplaatjes opgeslagen bioactieve moleculen. Verder wordt in twee hoofdstukken de paradoxale rol van gamma glutamyl transferase (GGT) bestudeerd.

Hoofdstuk 1 geeft een beknopte algemene inleiding en de doelstellingen van dit proefschrift weer.

Hoofdstuk 2 is een overzichtsartikel dat zich wijdt aan de risico's, preventie en de behandeling van de bloedingscomplicaties bij patiënten met of zonder cirrose die een electieve chirurgische ingreep aan de lever ondergaan. Dit artikel beschrijft het mechanisme van bloedverlies bij leverchirurgie en behandelt verschillende chirurgische, anesthesiologische en farmacologische strategieën in het voorkomen, verminderen en behandelen van bloedingscomplicaties.

Hoofdstuk 3 beschrijft een prospectieve observationele studie waarin de perioperatieve stollingsstatus van patiënten die een partiële leverresectie ondergingen werd bestudeerd en vergeleken met de perioperatieve stollingsstatus in patiënten die een alveesklierresectie ondergingen. Ook werd een groep gezonde vrijwilligers geïnccludeerd in de studie als controle groep. Aangezien conventionele stollingstesten zoals de PT/INR en APTT de plasma spiegels van procoagulante stollingsfactoren meten, en de anticoagulante stollingsfactoren buiten beschouwing laten, reflecteren deze testen niet adequaat de stollingsstatus in patiënten met verminderde aanmaak van anticoagulante factoren. De trombine generatie test daarentegen meet zowel de pro- als anticoagulante stollingsfactoren. Het reflecteert derhalve de fysiologische stollingsstatus. Om rekening te houden met het anticoagulante en thrombomoduline afhankelijke proteïne C systeem, werd de trombinegeneratie test

uitgevoerd met en zonder trombomoduline. In afwezigheid van trombomoduline daalde endogene thrombine-potentiaal (ETP) in patiënten in de eerste 7 dagen post leverresectie in vergelijking met de baseline. Echter, in aanwezigheid van trombomoduline steeg de ETP tot dag 3 post-leverresectie die ook nog verhoogd was dan de ETP waarde van de gezonde vrijwilligers. Deze bevinding stond in scherp contrast met de verhoogde PT in de patiënten post leverresectie, welke juist wees op hypocoagulabiliteit. In de patiënten die een alveesklierresectie ondergingen werd een normaal tot licht verlaagde ETP gevonden in vergelijking met de gezonde vrijwilligers. Opvallend was dat de trombine generatie test in de patiënten postleverresectie minder gevoelig was voor trombomoduline, terwijl het bij de gezonde vrijwilligers een sterke daling van de ETP veroorzaakte. Wij concludeerden dat de verminderde gevoeligheid voor de trombomoduline post-leverresectie werd veroorzaakt door verlaagde proteïne C en S, in combinatie met het verhoogde factor VIII. Hoewel de conventionele stollingstest hypocoagulabiliteit indiceerde, wezen de trombine generatie testen van patiënten post leverresectie juist op hypercoagulabiliteit. Gezien de complicaties geassocieerd met plasmatransfusie ondersteunen deze resultaten de noodzaak voor een restrictief transfusiebeleid en pleiten ze voor exploratie van meer extensieve toepassing van postoperatieve tromboseprofylaxe.

Hoofdstuk 4 is een retrospectieve studie waarin we aantonen dat bloedplaatjes belangrijk zijn voor de leverfunctieherstel na een partiële leverresectie. Studies in dieren lieten zien dat bloedplaatjes een cruciale rol speelden bij de leverregeneratie in muis. Echter de rol van bloedplaatjes in leverregeneratie bij de mens was onbekend. Wij bestudeerden dit in een relatief grote homogene populatie van patiënten met gemetastaseerd darmkanker naar de lever ($n = 216$). Een laag aantal bloedplaatjes ($< 100 \times 10^9/L$) direct na de operatie was een onafhankelijke voorspeller van vertraagd leverfunctieherstel. Verder was een laag aantal bloedplaatjes geassocieerd met een viermaal hoger risico op postoperatieve mortaliteit, hoewel statistisch was het net niet significant ($P = 0,06$). Concluderend waren onze resultaten in overeenstemming met de eerdere dierenstudies en wezen ze op een cruciale rol van bloedplaatjes in het leverfunctieherstel bij de mens.

Hoofdstuk 5 beschrijft de bevindingen van een prospectief observationeel onderzoek waarin de samenhang tussen de serotoninegehalte en leverregeneratie post-leverresectie werd bestudeerd. In muizen is het serotonine gehalte in bloedplaatjes geassocieerd is met leverregeneratie. De samenhang tussen het serotonine gehalte en leverregeneratie bij de mens is echter nog onduidelijk. In patiënten die een leverresectie ondergingen werd op verschillende tijdstippen (postoperatieve dag 1, 3, 5, 7 en 30) het serotonine gehalte in het plaatjes rijk plasma (PRP) gemeten. Ook werden er vlak voor en vlak na de leverparenchym transectie bloedmonsters verkregen uit de aanvoerende (v. Porta) en de afvoerende (v. Hepatica) levervenen. Als controlegroep werden patiënten die een alveesklierresectie

ondergingen geïnccludeerd. Bovendien werd een groep gezonde vrijwilligers geïnccludeerd in de studie. De serotonine spiegel verliep parallel en daalde geleidelijk in beide patiëntengroepen. Vergeleken met de preoperatieve spiegels waren de spiegels op dag 5 post-alveesklierresectie en op dag 7 post-leverresectie significant verlaagd. Verder werd er geen significant verschil gevonden in de serotoninespiegel tussen de aanvoerende- en de afvoerende levervenen zowel voor als na de leverparenchymtranssectie. We concludeerden dat er geen aanwijzingen werden gevonden dat serotonine betrokken is bij leverregeneratie in de mens.

Hoofdstuk 6 geeft de resultaten van een prospectieve, cross-sectionele studie weer waarin werd onderzocht of het ontwikkelen van HCC bij patiënten met een reeds bestaande hepatitis B- of C- geïnduceerde cirrose een hyperreactiviteit van de primaire hemostase veroorzaakt. Patiënten met hepatitis B/C- geïnduceerde cirrose met en zonder HCC werden geïnccludeerd. Ook werd er een groep gezonde vrijwilligers geïnccludeerd. De studie werd opgezet op basis van de reeds bestaande literatuur dat het ontwikkelen van diverse soorten kanker in verband brengen met een verhoogde risico op veneuze trombo-embolieën (VTE). De basale- en de agonist (ATP en TRAP) geïnduceerde bloedplaatjesactivatie en bloedplaatjes activeerbaarheid, de plasmaspiegel van von Willebrand factor (VWF) en VWF-cleaving protease ADAMTS13 werden bestudeerd. Er werd geen significant verschil gevonden in de basale bloedplaatjesactivatie en plaatjes activeerbaarheid tussen de patiëntengroepen. De bloedplaatjesactivatie was ook vergelijkbaar tussen de patiënten en gezonde vrijwilligers. Echter, de activeerbaarheid van de bloedplaatjes afkomstig van de patiëntengroepen was significant lager vergeleken met die van de gezonde controlegroep. Er werd verder een verhoogde plasmaspiegel van VWF en een verminderde ADAMTS13 activiteit gevonden in patiënten vergeleken met controles. Er werd echter geen verschil gevonden in de spiegels van VWF en ADAMTS13 tussen de patiënten. Wij concludeerden dat het ontwikkelen van de HCC bij patiënten met een reeds bestaande cirrose niet geassocieerd was met relatieve hyperreactiviteit van de primaire hemostase. De complexiteit van de veranderingen in de hemostase van patiënten met cirrose overstijgt waarschijnlijk de verandering die de HCC in hemostase van de cirrotische patiënten induceert.

In hoofdstuk 7 werd onderzocht of het ontwikkelen van de HCC in patiënten met hepatitis B en/of C gerelateerde cirrose geassocieerd is met een veranderde plaatjesspiegel van de pro- en antiangiogene groeifactoren. Er werd recent aangetoond dat de aanwezigheid van microscopische kanker bij muizen de spiegels van pro- en antiangiogene factoren in bloedplaatjes deed stijgen. Aangezien patiënten met hepatitis B en/of C gerelateerde cirrose een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van HCC, zal een vroege diagnose de kans op gunstig beloop doen verhogen. Bestudeerd werden de spiegels van vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor

(PDGF), hepatocyte growth factor (HGF), endostatin, platelet factor 4 (PF4) en thrombospondin type 1 (TSP-1) in plasma en plaatjes. De resultaten werden vergeleken met die van de patiënten met hepatitis B/C- geïnduceerde cirrose die nog geen HCC hadden ontwikkeld of eerder een succesvolle behandeling voor HCC hadden ondergaan en er op het moment van de studie geen aanwijzingen voor HCC waren. Ook werd een groep gezonde vrijwilligers bestudeerd. Hoewel de spiegels van VEGF, bFGF, HGF en endostatin in plaatjes significant hoger waren in patiënten vergeleken met de controle groep, werd er geen significant verschil tussen patiënten en controles gevonden in de spiegels van PDGF, PF4 en TSP-1 in plaatjes. De plasma spiegels van VEGF, bFGF and endostatin waren vergelijkbaar in patiënten en controle groep. Verder werd er een verlaagde plasmaspiegel van PDGF, PF4 en TSP-1 in patiënten gevonden. Echter na de correctie voor de plaatjesaantallen verdween dit verschil. Er werd echter geen verschil gevonden in de plasma- en intraplaatjes spiegel van alle onderzochte angiogene eiwitten tussen de patiënten die wel of geen HCC hadden. Wij concludeerden dat plaatjesspiegel van enkele angiogene eiwitten zijn verhoogd bij patiënten met cirrose maar dat er geen verschil was tussen patiënten met en zonder HCC. Derhalve kunnen deze eiwitten niet gebruikt worden als diagnostische en of prognostische marker voor het ontwikkelen van HCC in cirrotische patiënten.

Hoofdstuk 8 beschrijft een retrospectieve studie waarin de klinische relevantie van een verhoogde gamma glutamyltranspeptidase (GGT) vroeg en laat na een levertransplantatie werd onderzocht. Wij bestudeerden 521 patiënten die een eerste levertransplantatie hadden ondergaan. Wij vonden dat een vroeg verhoogd GGT (postoperatieve dag 7) na een levertransplantatie geassocieerd was met verbeterde 90-dagen overleving. Echter, een chronisch verhoogd GGT (zes maanden na de operatie) was geassocieerd met verlaagde 5-jaarsoverleving. Wij concludeerden dat deze opmerkelijke wijziging in de prognostische relevantie van GGT waarschijnlijk verklaard kan worden door een tijd-afhankelijke rol van de GGT in glutathion metabolisme. Postoperatief is een vroeg verhoogde GGT is waarschijnlijk een reflectie van een adequate (systemische) fysiologische reactie op stress terwijl een laat verhoogde GGT een pathologisch proces reflecteert.

Hoofdstuk 9 rapporteert de resultaten van de ICU LABOME studie. Alle patiënten die tussen 1992-2013 voor ≥ 6 uur werden opgenomen op de afdeling intensieve care unit (ICU) van het UMC Groningen werden geïnccludeerd. Wij bestudeerden de univariate relatie van de 35 laboratorium variabelen met de uitkomst (ziekenhuismortaliteit, ICU-heropname en eenjaarsoverleving). Op basis van lab-bepalingen van de ICU patiënten die een goede uitkomst hadden (overlevingsduur van meer dan 1 jaar zonder ICU heropname) werd de zogenaamde ICU-based interval ontwikkeld. Ook werd onderzocht welke laboratorium variabelen een U-shape relatie hadden met de ziekenhuismortaliteit.

Meer dan 20×10^6 laboratorium bepalingen, afkomstig van 49.464 patiënten, werden systematisch geanalyseerd. ICU-heropname, ziekenhuismortaliteit en eenjaarsmortaliteit waren 13%, 14% en 19%. Lactaat had de sterkste relatie met ziekenhuismortaliteit. Bij patiënten met een goede uitkomst lagen waarden van 14 van de 35 bepalingen buiten de standaard referentie intervallen (RIs). Verder werd voor 30 lab-bepalingen een onafhankelijke relatie gevonden tussen de variabiliteit en ziekenhuismortaliteit. 13 variabelen lieten een U-vormige relatie zien met ziekenhuismortaliteit. Opmerkelijk was de paradoxale relatie van Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in de tweede week van de ICU-opname met ziekenhuismortaliteit. Een verhoogd GGT in de tweede week van de ICU-opname was geassocieerd met verhoogde ziekenhuisoverleving.

Wij concludeerden dat referentie waarden samengesteld uit ICU patiënten die in goede conditie de ICU verlaten geschikter zijn dan de standaard referentie waarden om ICU patiënten met een hoog risico op een slechte uitkomst te identificeren. De associatie tussen variabiliteit en uitkomst voor het merendeel van de laboratorium variabelen brengt het belang van deze bepaling in twijfel.

Hoofdstuk 10 is het huidige hoofdstuk dat bevat een beknopte samenvatting van dit proefschrift gevolgd door discussie en toekomstperspectieven.

