



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for klinisk medisin

Korttidsresultater og reseksjonsmarginer for leverreseksjoner ved UNN etter implementering av laparoskopisk teknikk.

Regine Liavik Paulsen

MED-3850 Masteroppgave medisin, kull 2015

Profesjonsstudiet i Medisin, UiT, juni 2020

Veileder: Linn Såve Nymo, overlege ved avdeling for gastroenterologisk kirurgi, UNN Tromsø

Forord

Kirurgi har lenge vært et fagfelt jeg har vært nysgjerrig på, og ønsket meg et større innblikk i. Etter tredje studieår på medisin økte interessen for gastroenterologi, og jeg kontaktet derfor gastrokirurgisk avdeling, som allerede hadde laget flere forslag til masteroppgave. Jeg valgte prosjektet om leverreseksjoner, fordi det virket veldig interessant, med en stor studiepopulasjon og mulighet for å finne relevante resultater.

Skriveprosessen har vært både lærerik, interessant og utfordrende. Arbeidet med oppgaven startet høsten 2018 med innlevering av prosjektbeskrivelse, og søknad om godkjenning fra Personvernombudet til å behandle personopplysninger. Våren 2019 startet jeg innhenting av datamateriale til oppgaven. Hoveddelen av datainnsamlingen ble gjort ved UNN i Tromsø påfølgende sommer, samt ved UNN Harstad under praksisperioden på femte studieår. Resultater ble analysert og sammenfattet våren 2020, med god hjelp fra min veileder. Ren deskriptiv statistikk gjorde jeg for det meste på egenhånd, mens veileder hjalp meg med trendanalyser og komperative analyser mellom gruppene.

Jeg ønsker med dette å rette en stor takk til min veileder Linn Såve Nymo for alt arbeidet hun har lagt i veiledningen, for gode konstruktive tilbakemeldinger, faglige innspill og for alltid å være tilgjengelig. Jeg vil også takke min mamma for iherdig retting av grammatikk, struktur og formuleringer. Til slutt ønsker jeg å takke min gode venninne og samboer Rebecca Langseth som har vært en uvurderlig støtte for meg gjennom skriveprosessen.

Dette prosjektet har ikke hatt behov for finansiering.

Tromsø, 03.07.2020
Regine Liavik Paulsen



Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	IV
Forkortelser	V
Innledning	1
<i>Indikasjoner for leverreseksjon</i>	1
<i>Laparoskopisk versus åpen leverreseksjon</i>	1
<i>Leverens anatomi, terminologi</i>	2
<i>Resektater og onkologi</i>	3
<i>Leverreseksjon i Tromsø</i>	3
<i>Hensikt og formål med oppgaven</i>	4
<i>Begrepsavklaringer</i>	4
Materiale og metode	5
<i>Datamateriale</i>	5
<i>Variabler</i>	5
<i>Statistikk</i>	6
Resultater	6
<i>Pasienter</i>	6
<i>Aktivitet og prosedyrer</i>	9
<i>Komplikasjoner</i>	14
<i>Resektater og onkologi</i>	16
<i>Residiv og reoperasjon</i>	18
<i>Langtidsoverlevelse</i>	19
Diskusjon	20
<i>Pasienter og prosedyrer</i>	20
<i>Komplikasjoner</i>	21
<i>Resektater og onkologi</i>	23
<i>Langtidsoverlevelse</i>	24
<i>Svake sider ved oppgaven</i>	25
<i>Sterke sider ved oppgaven</i>	25
Konklusjon og implikasjoner	25
Referanser	26
Sammendrag av kunnskapsevaluering	29

Sammendrag

Bakgrunn: Leverreseksjoner utføres på bred indikasjon, og er en etablert behandlingsform for både maligne og benigne tilstander. Prosedyren har tradisjonelt sett vært utført med åpen teknikk, men i de senere år har også laparoskopi fått sin plass i behandlingen. Formålet med denne oppgaven er å beskrive utvikling i bruk av laparoskopisk, indikasjoner, komplikasjoner og reseksjonsmarginer for leverreseksjoner utført ved UNN Tromsø i perioden f.o.m 2008 t.o.m 2018. Vi ønsker spesifikt å se om innføring av laparoskopisk teknikk har ført til endringer i komplikasjonsrater eller økt andel ufrie reseksjonsmarginer (R1).

Materiale og metode: Studien er en retrospektiv gjennomgang av prospektivt samlede data i Elektronisk pasientjournal (EPJ). Alle pasienter i DIPS UNN Tromsø 2008-2018 med NCSP-prosedyrekode tilsvarende «leverreseksjon» er inkludert i studien. Biopsier feilkodet som reseksjon er ekskludert. Pasientdemografi, peroperative- og postoperative variabler er innhentet, analysert og sammenlignet mellom pasienter operert med åpen og laparoskopisk teknikk. Analyser er gjort i SPSS.

Resultater: Totalt 369 leverreseksjoner fordelt på 323 unike pasienter ble utført ved UNN Tromsø i studieperioden. Blant disse var 242 operert med åpen teknikk, mens 127 var påbegynt laparoskopisk. I studieperioden har det vært en økning i årlig volum av leverreseksjoner totalt, og en økende andel utføres laparoskopisk. Inngrep startet laparoskopisk hadde signifikant kortere liggetid ($p = 0,001$) og færre korttidskomplikasjoner sammenholdt med åpne operasjoner ($p = 0,019$, OR 0,3 (CI 0,1-0,8)). I løpet av studieperioden forelå det en signifikant reduksjon av komplikasjoner for alle inngrep samlet, mens man så en økning av total R1-rate i studiepopulasjonen. Det var ingen signifikant forskjell i fordeling R0/R1 mellom gruppene.

Konklusjon: Med henblikk på postoperative komplikasjoner og reseksjonsmarginer, har laparoskopisk teknikk i løpet av studieperioden blitt vellykket implementert som standard klinisk praksis ved UNN Tromsø. Den økende andelen ufrie render for leverreseksjoner totalt er imidlertid bekymringsverdig, og bør forbedres.

Forkortelser

UNN:	Universitetssykehuset Nord-Norge
EPJ:	Elektronisk pasientjournal
DIPS:	Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
PVO:	Personvernombudet
OR:	Odds Ratio
CI:	Konfidensintervall
IQR:	Interquartile range (interkvartilbredde)
ITT:	Intention to treat
R0:	Fri (negativ) reseksjonsmargin
R1:	Ufri (positiv) reseksjonsmargin
RCT:	Randomiserte kontrollerte studier
ERCP:	Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi
AMICA:	Apparatus for Microwave and radiofrequency Ablation
TACE:	Transarteriell kjemoembolisering
RF:	Radio frequency
INR:	Internasjonalt standardisert skala for måling av protrombintid
BMI:	Body mass index/kroppsmasseindeks

Innledning

Indikasjoner for leverreseksjon

Med leverreseksjon menes det at man kirurgisk fjerner deler av leveren. Reseksjoner av lever gjøres for flere indikasjoner, over halvparten på bekreftet eller mistanke om ondartet sykdom. Hyppigste sykdomsspesifikke indikasjon for leverreseksjon er metastase fra kolorektal cancer, hvor kirurgi er eneste kurative behandlingsalternativ (1, 2). Hepatocellulært carcinom er vanligste primære svulst i lever, og er også hyppig indikasjon for leverreseksjon (2, 3). Leverreseksjoner utføres også på andre indikasjoner som cholangiocarcinomer, metastaser fra andre primærsvulster (nyrecancer, malignt melanom og flere) og godartede svulster som hepatocellulære adenomer og symptomgivende cyster (2).

Laparoskopisk versus åpen leverreseksjon

Tradisjonelt har leverreseksjoner vært utført med åpen kirurgi, men etter den første laparoskopiske leverreseksjonen ble rapportert i 1992 (4), har andelen leverreseksjoner utført med laparoskopisk teknikk økt verden over. Ved laparoskopi (kikkhullskirurgi), fører man instrumenter og kamera inn i bukhulen via tynne rør. På denne måten unngår man store snitt i bukveggen som ved åpen kirurgi. I tillegg kommer en nærmere på operasjonsområdet (via kamera), noe som muliggjør en mer presis og skånsom vevshåndtering. I starten av innføringsperioden var laparoskopisk leverreseksjon kun brukt ved enkle operasjoner og benigne lesjoner, men etter hvert har det også blitt benyttet til mer avansert kirurgi samt maligne lesjoner (5). Laparoskopisk tilnærming regnes nå som en trygg måte å behandle maligne lesjoner i leveren, og for en erfaren kirurg vil det ikke være noen forskjell i onkologiske resultater sammenlignet med åpen kirurgi (6). Laparoskopisk operasjonsteknikk er imidlertid teknisk utfordrende, og krever mye trening og erfaring. Det er derfor anbefalt at kirurger i læringsperioden utfører prosedyrer som gradvis øker i vanskelighetsgrad (2, 7). Det er foreslått at kirurgen bør starte med å utføre ca. 60 mindre reseksjoner, for deretter å utføre ca. 50 mer omfattende reseksjoner, men forfatterne bak retningslinjene *The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery* påpeker at slike tall ikke kan brukes som fasit på når en kirurg oppnår kompetanse (7).

Siden 2010 har det blitt publisert en rekke metaanalyser som tar for seg åpen versus laparoskopisk metode for leverreseksjoner; ikke bare med tanke på onkologisk resultat, men også for å sammenligne perioperative hendelser og postoperative resultater (8-26). Felles for

disse, er at de anser laparoskopisk metode som en like trygg og effektiv metode som åpen leverreseksjon. Mange av metaanalysene antyder også at hensiktsmessige utfall, som mindre blodtap, redusert liggetid og færre postoperative komplikasjoner, favoriserer laparoskopisk leverreseksjon fremfor åpen kirurgi (9-11, 14-17, 19, 23, 26). Det er heterogenitet mellom studiene som er analyserte, noe som tyder på at resultatene til laparoskopisk kirurgi blant annet avhenger av erfaringen til kirurgene som utfører operasjonen (17). Det er en felles enighet om at randomiserte kontrollerte studier (RCT) er nødvendig for å kunne gi en endelig konklusjon. I februar 2018 ble resultatene fra Oslo COMET-studien ved Rikshospitalet publisert. De har utført den første, og så langt eneste, RCT-en som sammenligner åpen versus laparoskopisk leverreseksjon av colorektale levermetastaser (27). De kunne konkludere med at laparoskopisk leverreseksjon hadde redusert postoperativ komplikasjonsrate og var mer kosteffektiv sammenlignet med åpen kirurgi. De bekreftet også at de onkologiske resultatene er sammenlignbare med åpen teknikk, dersom reseksjonen er utført av en erfaren kirurg. RCT-studien er inkludert i en omfattende meta-analyse fra 2019, som støtter disse funnene, og stadfester at laparoskopisk leverkirurgi ved klorektale levermetastaser gir bedre korttidsutfall og sammenlignbare langtidsutfall sammenholdt med åpen tilnærming (26).

Leverens anatomi, terminologi

Leveren er et komplekst organ, både funksjonelt og anatomisk, og opp igjennom tidene har ulik terminologi vært brukt for å beskrive leverens anatomi. Dette har skapt forvirring og uenighet, blant annet for kirurger som utfører leverreseksjoner (28). I 2000 ble det opprettet en komité med kirurger som skulle finne en felles terminologi for leverens anatomi og leverreseksjoner (29). Kirurgene dannet Brisbane 2000 systemet, som deler leveren inn i tre ordener, hvorav første orden deler leveren inn i to hoveddeler; høyre og venstre (hemi)lever, andre orden deler leveren inn i «seksjoner» og tredje orden deler leveren inn i «segmenter».

Leveren er delt inn i 8 segmenter basert på anatomien til blodkar og galleganger (28). Ved formelle leverreseksjoner, også kalt anatomiske reseksjoner, fjerner man hele segmenter av leveren, mens ved ikke-formelle reseksjoner, også kalt kilereseksjoner, fjerner man bare selve lesjonen med en margin på ca. 10 mm. Kilereseksjoner, lateral venstresidig reseksjon (segment 2 og 3) og reseksjon av fremre segmenter (segment 4b, 5 og 6) betegnes som mindre reseksjoner («minor»), og er velegnet og trygt for laparoskopisk teknikk (2, 6). Hemihepatektomier eller triseksjonektomier betegnes som større reseksjoner («major») og kan også utføres med laparoskopisk teknikk, men anbefales kun utført ved spesialiserte sentre med

erfaring med leverkirurgi (2). Reseksjon av posterior-superior segmenter (segment 1, 4a, 7 og 8) vil ofte kreve spesiell operasjonsteknikk, da de er avhengig av mobilisering av leveren, samt er vanskelig å komme til ved den caudale tilnærmingen som man oppnår ved laparoskopisk teknikk (2).

Resektater og onkologi

Leverreseksjon av maligne lesjoner utføres med kurativ hensikt, altså med formål om å fjerne alt tumorvev. Man bruker kirurgiske marginer for å uttrykke hvorvidt man får fjernet svulsten eller ikke. Dersom reseksjonsmarginen er negativ (R0), antyder det at alt tumorvev har blitt fjernet av kirurgen. En positiv margin antyder at det gjenstår tumorvev i reseksjonsranden, enten mikroskopisk (R1) eller makroskopisk (R2).

Det har lenge vært diskutert om innføringen av laparoskopisk operasjonsteknikk vil føre til økt andel resektater med positiv margin (R1), da det kan være vanskeligere å navigere anatomisk under laparoskopi sammenlignet med åpen teknikk. Under deling av levervevet brukes dilatermi-instrumenter og varianter av vaperisatorer, slik at vevet akkurat i reseksjonslinjen destrueres. Dette innebærer at noen millimeter av vevet «forsvinner», slik at et preparat som av patologen beskrives som R1 (kreftveller helt ut i, eller nært, reseksjonsflaten) ikke nødvendigvis innebærer at det står kreftceller igjen i reseksjonstomten. Flere studier som har sett på resultater etter reseksjon av kolorektale levermetastaser, har ikke funnet signifikant forskjell i R1/R0-rate, og hevder at de onkologiske resultatene er likestilt mellom operasjonsteknikkene (26, 30-32). Hvorvidt histologisk R1-status har en sikker negativ prognostisk verdi for pasienten er også omdiskutert, men R0-R1-rate i en avdeling kan uansett benyttes som en markør på intern «kvalitet» på kirurgien all den tid en søker å oppnå sikre makroskopisk frie reseksjonsmarginer.

Leverreseksjon i Tromsø

All leverkirurgi i Helse Nord er sentralisert til UNN Tromsø. For alle indikasjoner samlet utføres det årlig rundt 40 leverreseksjoner. Inntrykket er at aktiviteten har vært stigende i løpet av de siste 5-10 årene, i tråd med utvikling av metastasekirurgi for kolorektal kreft. De første laparoskopiske leverreseksjonene ble utført før 2010, og siden ca. 2012 har laparoskopi vært etablert metode for egnede lesjoner. Også store, formelle reseksjoner (tilsvarende Brisbane terminologi hemihepatektomi og trisegmentektomi) og reseksjoner av dype segmenter (tilsvarende Brisbane terminologi posterior-superiore segmentektomier) har vært gjort laparoskopisk.

Med et befolkningsgrunnlag på omtrent 500 000, er UNN Tromsø et senter med begrenset operasjonsvolum, men med meget høy laparoskopisk aktivitet ved gastrokirurgisk avdeling. Erfaringene fra laparoskopisk kirurgi generelt, også ved leverreseksjoner, tilsier at denne teknikken medfører en mindre allmenn belastning for pasientene og kortere rekonvalesens. Dette har ført til at stadig eldre og sykere pasienter aksepteres for leverkirurgi ved UNN. I tillegg har den generelt lave komplikasjonsbyrden etter leverreseksjoner ført til erkjennelse av at kirurgisk reseksjon kan være mindre belastende enn langvarig kjemoterapi, såkalt «kjemosparende kirurgi». Begge aspekter har trolig bidratt til den observerte økningen i antall leverreseksjoner i befolkningen.

Hensikt og formål med oppgaven

Med bakgrunn i innføring og økende bruk av laparoskopisk teknikk ved leverreseksjoner ved UNN Tromsø, er det i denne oppgaven et mål å beskrive aktivitet, indikasjoner, R0/R1-rate i preparater og komplikasjonsdata for leverreseksjoner ved UNN Tromsø 2008-2018. Vi ønsker å finne svar på om innføring av laparoskopisk teknikk ved leverreseksjoner ved UNN har ført til a) endringer i komplikasjonsrater eller b) økt andel ufrie marginer (R0-R1-rate).

Begrepsavklaringer

Operasjonsteknikk: leverreseksjoner kan utføres med åpen eller laparoskopisk teknikk. Alle påbegynte laparoskopiske operasjoner, inklusive de konverterte, betegnes i oppgaven som «laparoscopi ITT» (intention to treat).

Reseksjonstype (Brisbane terminologi): «major» reseksjon er reseksjon av 3 eller flere sammenhengende segmenter, og «minor» inkluderer kilereseksjoner og reseksjon av 1-2 segmenter.

Perkutan drenasje: behov for postoperativ perkutan drenasje i buk, av enten blod, galle eller puss. Alle perkutane drenasjer (registrert i UNN-journalsystemet) utført innen 30 dager er registrert i studien.

ERCP: endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi – fremstilling av galleganger/pankreas med kontrast og mulighet for innleggelse av avlastende plaststent i choledochus. Ved signifikant lekkasje av galle fra reseksjonsflaten ut i fri bukhule etter leverkirurgi er dette

etablert behandling. Alle som gjennomgikk ERCP innen 30 dager (registrert i UNN-journalsystemet) er registrert i studien.

Posthepatektomi leversvikt: defineres som bilirubin > 50 og INR $> 1,7$ dag 5 etter operasjon. Denne definisjonen kalles populært for «50-50-kriteriet» og er den bredest aksepterte definisjonen internasjonalt (33).

Liggetid: tid fra operasjonsdag til utskrivelse fra UNN Tromsø, enten til hjemmet eller overflytting til lokalsykehus.

Materiale og metode

Datamateriale

Prosjektet er en intern kvalitetssikring av pasientbehandling, vurdert og godkjent av personvernombudet (PVO) ved UNN 31.10.18. Datainnhenting til studiet er utført som en retrospektiv gjennomgang av prospektivt samlede data i Elektronisk pasientjournal (EPJ). Data er lagret og kategorisert i Excel på sikret server uten direkte personifiserbare variabler, og vil bli slettet i etterkant av studien.

Inklusjonskriterium er alle pasienter med prosedyrekode tilsvarende leverreseksjon (NCSP-koder) ved UNN Tromsø 2008-2018 identifisert via DIPS. Pasienter som har hatt flere leverreseksjoner er registrert flere ganger. Eksklusjonskriterium fra studien er registreringer hvor det fremkommer av prosedyrebeskrivelse at prosedyren er en peroperativ biopsi (én passant, i forbindelse med annen prosedyre) feilkodet som reseksjon.

Variabler

Følgende pasientkarakteristika ble hentet ut av journalene: alder, kjønn, BMI, tidligere leverkirurgi/ablasjon, eksisterende leversykdom. Prosedyredata som ble hentet ut var: antall lesjoner i lever, type reseksjon utført, operasjonsteknikk, peroperativ blødning og operasjonstid. Variabler fra postoperativt forløp inkluderer reoperasjon, perkutan drenasje, behov for ERCP, leversvikt, liggetid, død innen 90 dager, nye reseksjoner innen 2 år etter første reseksjon. Hvis re-reseksjon: tolket som lokalt residiv eller ny metakron lesjon. Variabler hentet fra histologibeskrivelse: type svulst, R-status, antall mm fra svulst til reseksjonsflate (hvis oppgitt) samt kvalitet på preparatet (hvis oppgitt).

Statistikk

Statistiske analyser er utført med statistikkprogrammet IBM SPSS v.26.0. Demografiske data er beskrevet som median, interkvartilbredde (IQR) og ratio (%). Univariat analyse (Pearsons kji-kvadrattest, tosidig) er brukt for enkelte komparative analyser mellom reseksjoner utført med åpen og laparoskopisk teknikk. Multivariat logistisk regresjonsanalyse er brukt for å vurdere kirurgisk tilgang som prediktor for komplikasjoner og fordeling av R1/R0. Log Rank-test (Mantel-Cox) ble brukt for å sammenligne overlevelse mellom R0- og R1-reseksjoner for kolorektale levermetastaser. Tosidig student T-test er brukt for å sammenligne liggetid mellom de to gruppene kirurgisk tilgang. Risiko er beskrevet som odds ratio (OR) med 95% konfidensintervall (CI). Statistisk signifikans ble satt ved p-verdi < 0.05.

Resultater

Pasienter

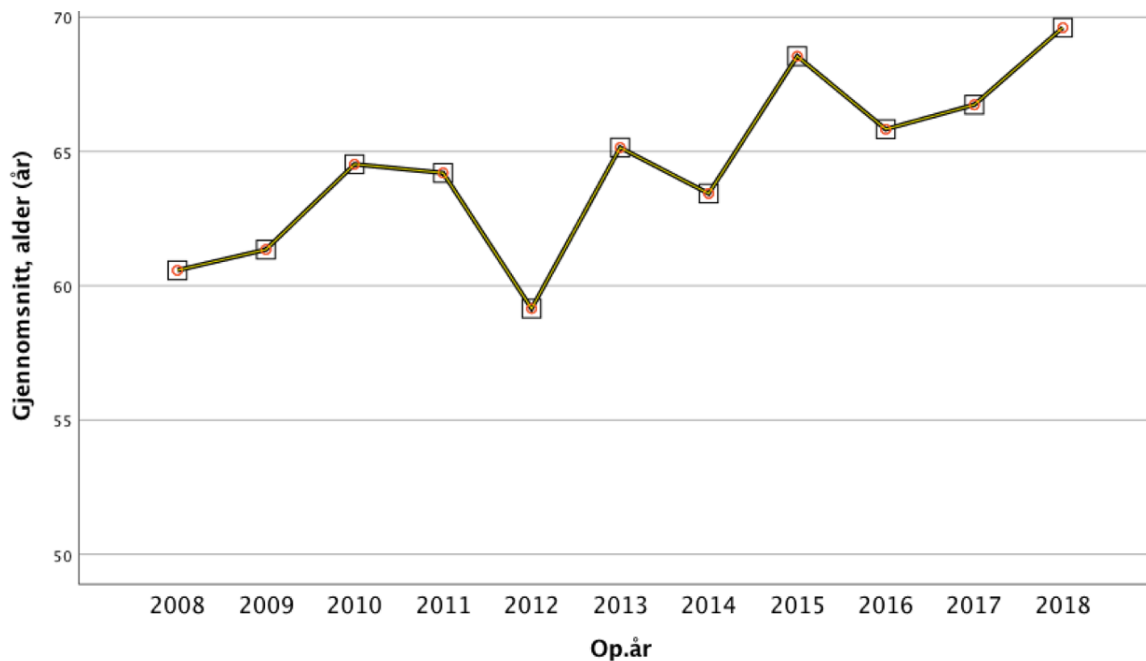
I perioden 2008 til og med 2018 er det utført totalt 369 leverreseksjoner fordelt på 323 unike pasienter. 46 pasienter er operert 2 eller flere ganger. Alle beregninger som følger er utført basert på det totale antall leverreseksjoner, ikke unike pasienter. Unntak er beregninger for overlevelse hvor antall måneder fra første inngrep er tellende for pasienter med flere enn ett inngrep i studieperioden.

Tabell 1. Pasientkarakteristikk hos pasienter med utført leverreseksjon i perioden 2008-2018.

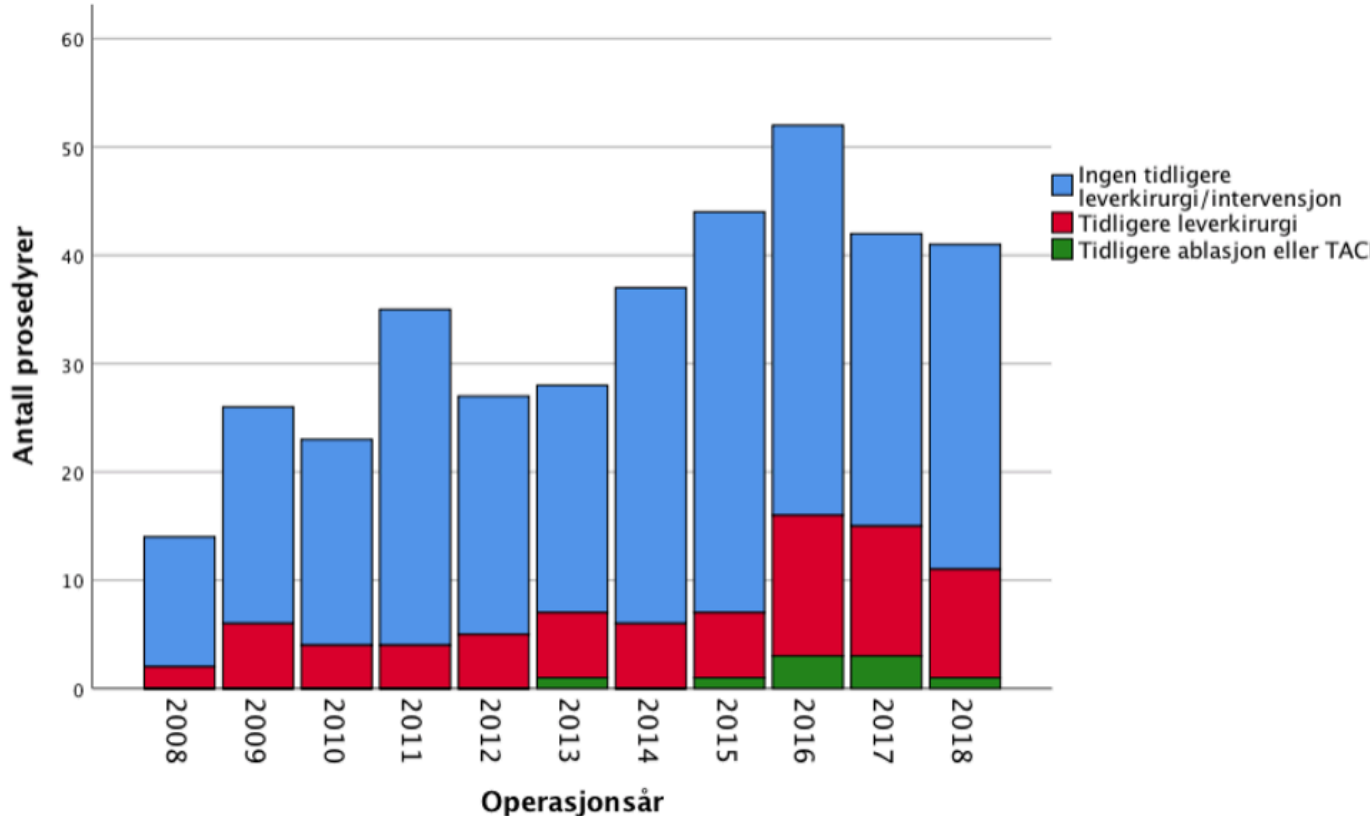
Variabel	
Alder, median (IQR)	67 (59-73)
Kjønn	
Kvinne	n = 143 (39%)
Mann	n = 226 (61%)
BMI, median (IQR)	26 (24-29)
Operasjonsindikasjon	
Kolorektal levermetastase	n = 244 (66%)
Hepatocellulært carcinom	n = 34 (9%)
Cholangiocarcinom	n = 14 (4%)
Annen metastase	n = 35 (10%)
Benign	n = 38 (10%)
Annet	n = 4 (1%)
Andel med tidligere leverkirurgi og/eller ablasjon	
Ingen	n = 286 (78%)
Tidligere leverkirurgi	n = 74 (20%)
Tidligere ablasjon	n = 9 (2%)
Tidligere leverkirurgi eller ablasjon	n = 83 (22%)
Kjemoterapi siste 6 måneder før inngrep	n = 132 (36%)
Totalt	n = 369 (100%)

Kontinuerlige variabler uttrykkes som mediane verdier (interkvartilbredde [IQR])

Figur 1. Utvikling i alder av opererte pasienter 2008-2018.

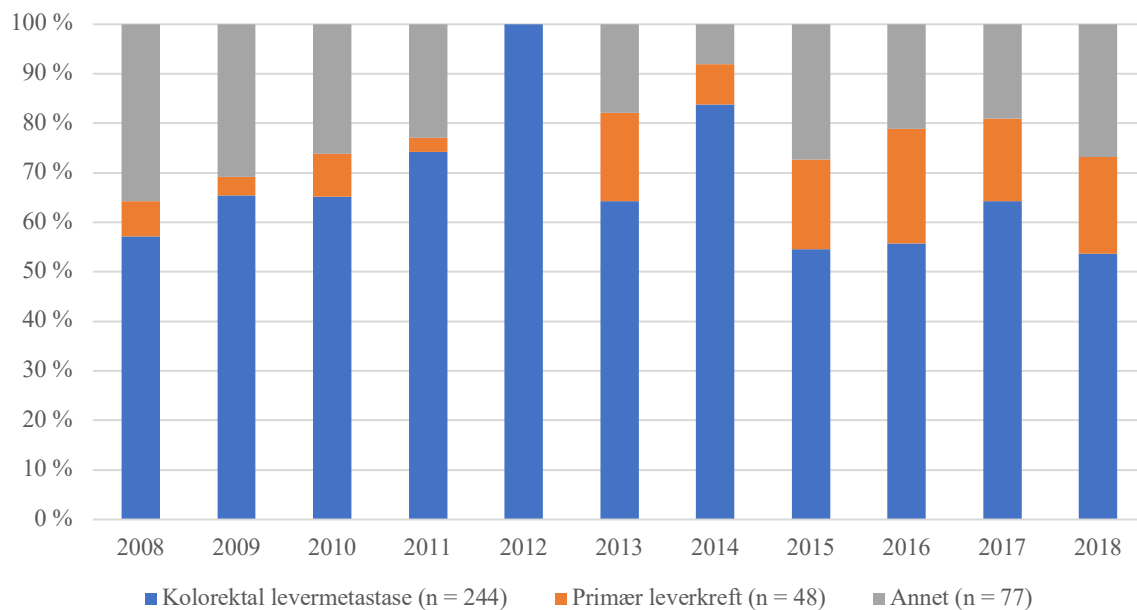


Figur 2. Antall prosedyrer utført på pasienter i studieperioden, fordelt på tidligere gjennomgått leverprosedyre.



TACE: transarteriell kjemoembolisering: minimal-invasiv prosedyre (intervensjonsradiologi) som begrenser svulstens blodtilførsel ved å injisere kjemobelagte emboliske partikler selektivt inn i arteriegrenen som forsyner svulsten.

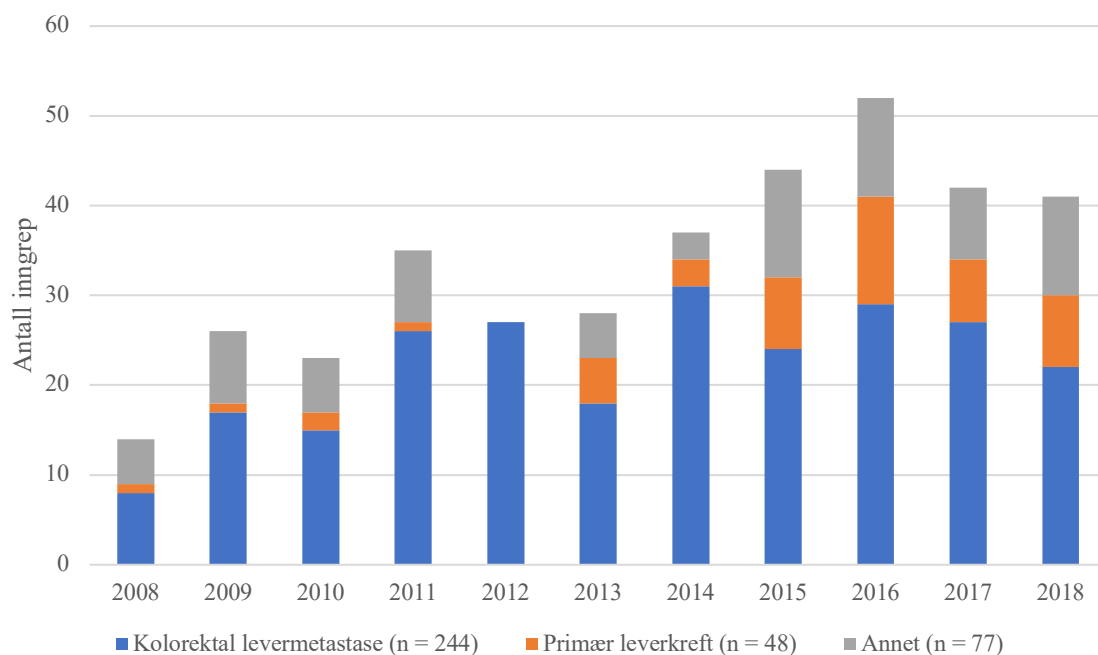
Figur 3. Prosentvis fordeling av operasjonsindikasjon i perioden 2008-2018.



Primær leverkreft: hepatocellulært karsinom og cholangiokarsinom

Annet inkluderer: annen metastase, benigne lesjoner og kategorien «annet».

Figur 4. Antall inngrep og prosentvis fordeling av operasjonsindikasjon, 2008-2018.

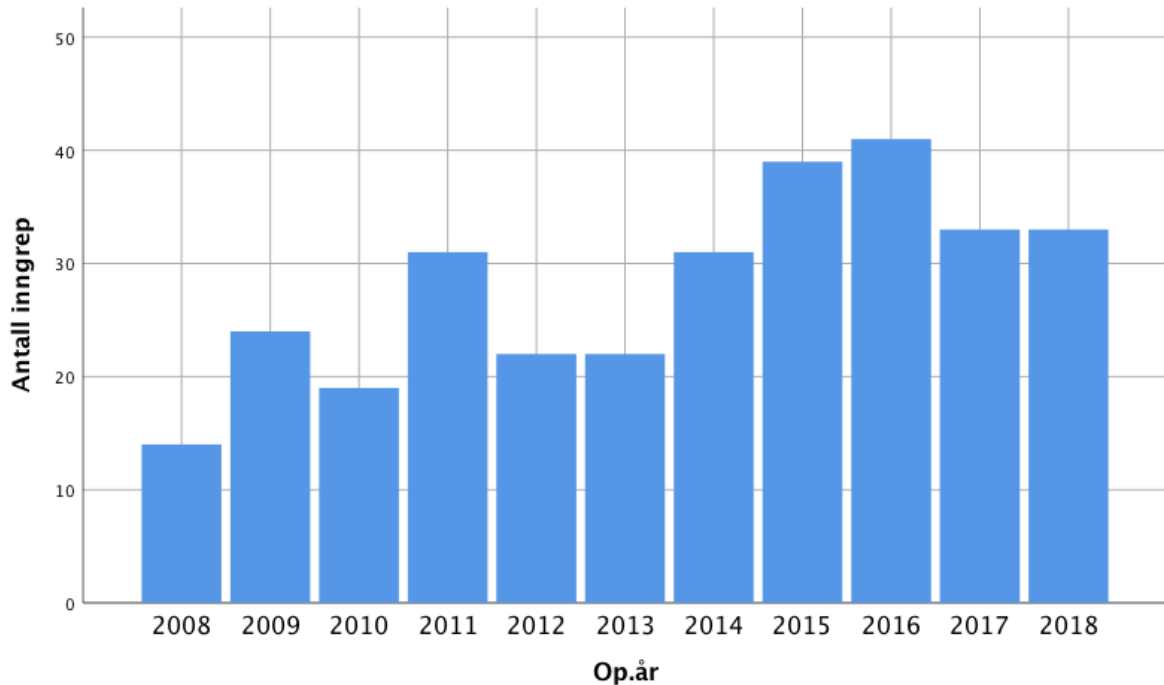


Primær leverkreft: hepatocellulært karsinom og cholangiokarsinom.

Annet inkluderer: annen metastase, benigne lesjoner og kategorien «annet».

Aktivitet og prosedyrer

Figur 5. Utvikling i totalt antall leverreseksjoner i perioden 2008-2018.



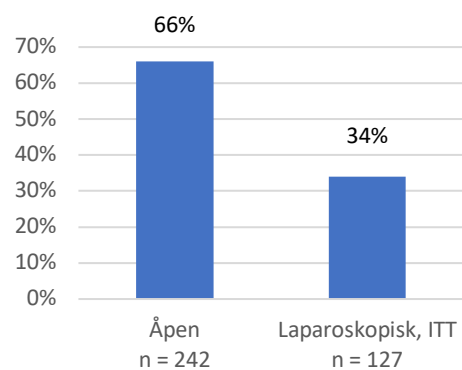
Operasjonsteknikk

Tabell 2. Operasjonsteknikk.

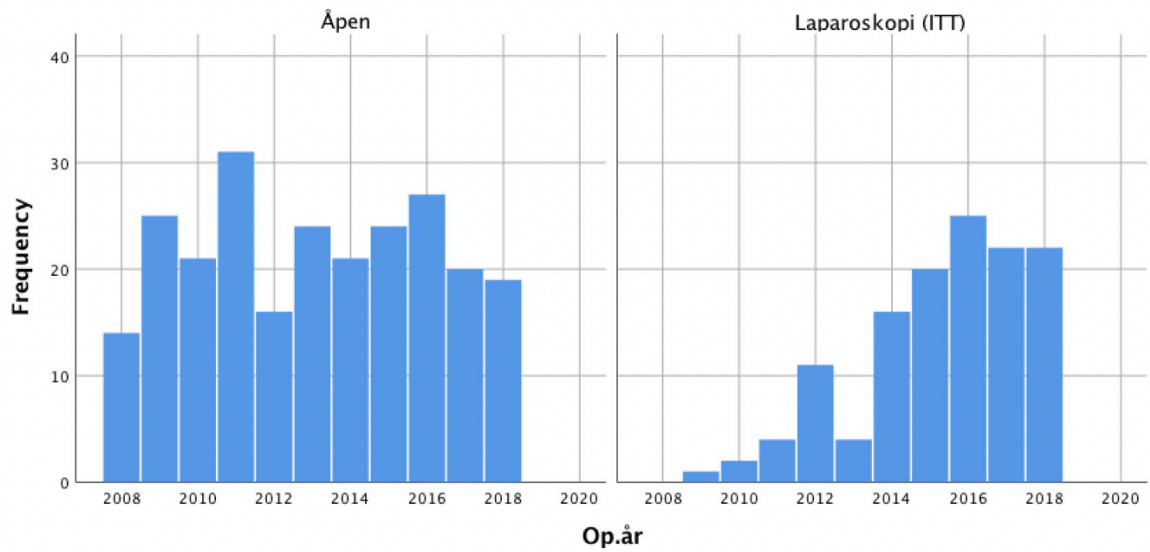
Operasjonsteknikk, fordeling	
Åpen	n = 242 (66%)
Laparoskopi ITT*	n = 127 (34%)
Fullført laparoskopi	n = 101 (80%)
Konvertert	n = 26 (20%)
Totalt	n = 369 (100%)

*Alle påbegynte laparoskopiske operasjoner, inklusive de konverterte, betegnes som laparoskopi ITT.

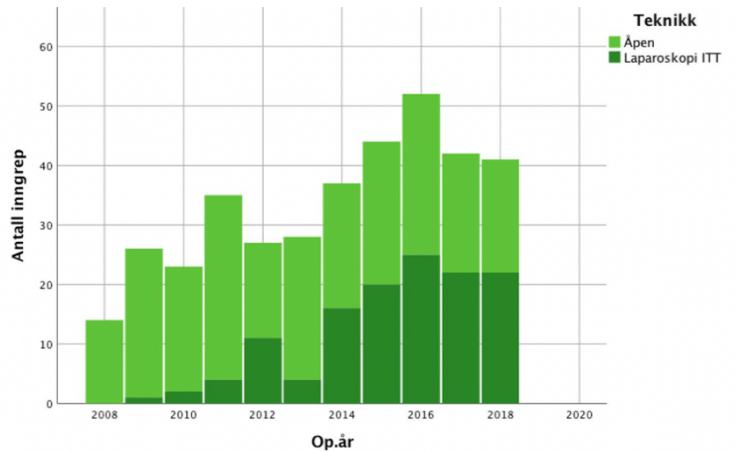
Figur 6. Operasjonsteknikk, fordeling.



Figur 7 og 8. Utvikling i bruk av åpen og laparoskopisk teknikk, 2008-2018.

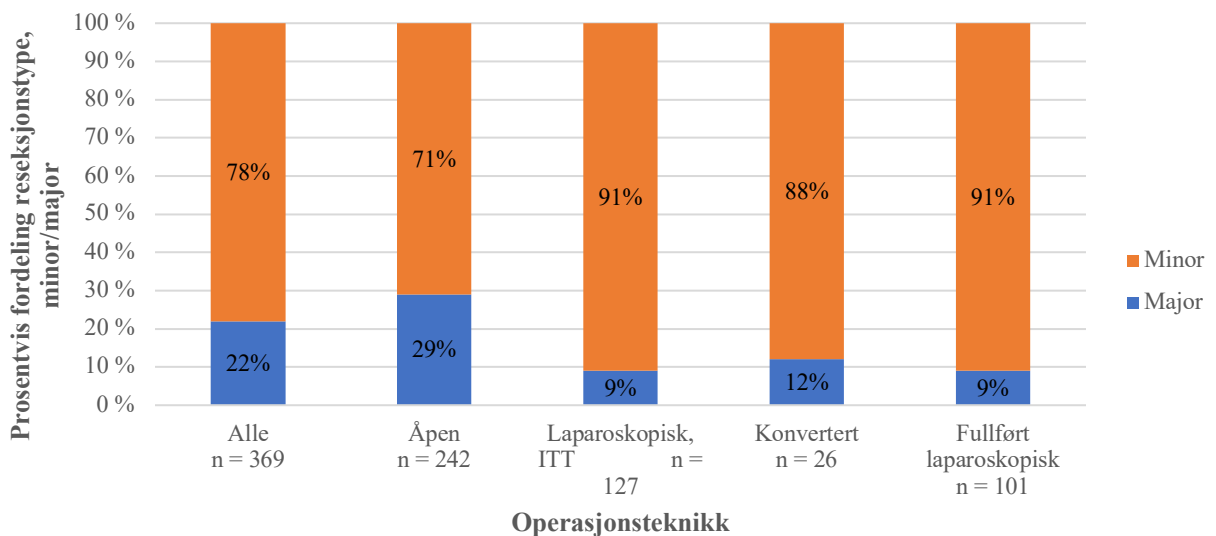


I figur 7 og 8 ser vi at volumet av operasjoner utført med åpen teknikk har holdt seg stabilt gjennom perioden, mens det for laparoskopiske inngrep har økt.



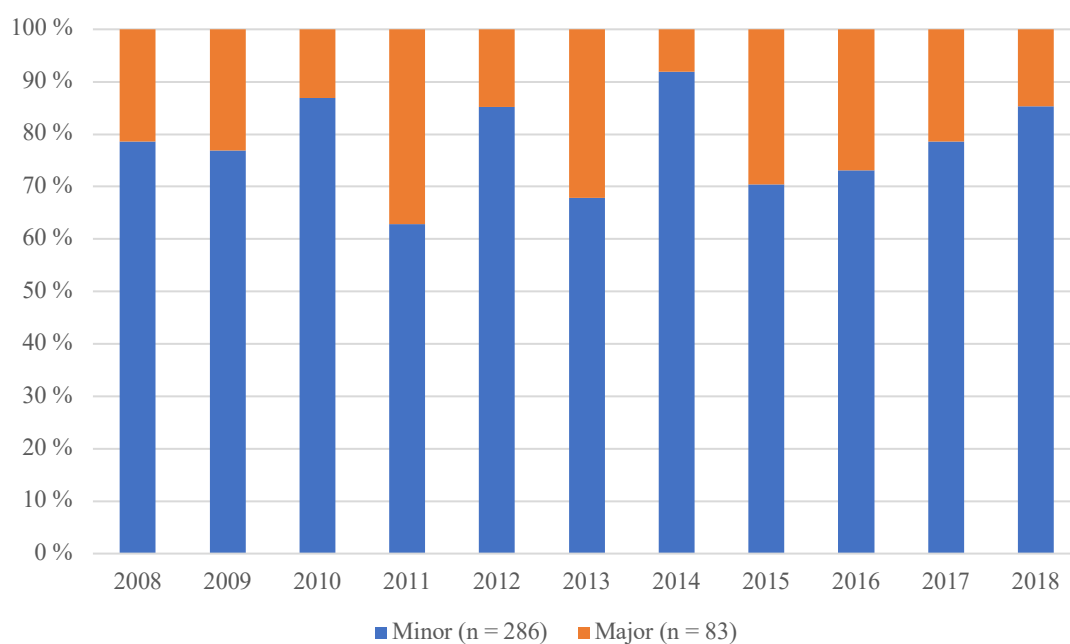
Reseksjonstype

Figur 9. Reseksjonstype fordelt på ulike operasjonsteknikk.



Ifølge Brisbane terminologi er definisjonen på «major»: reseksjon av 3 eller flere sammenhengende segmenter. «Minor» inkluderer kilereseksjoner og reseksjon av 1-2 segmenter.

Figur 10. Fordeling av operasjonstype etter Brisbane terminologi, utvikling 2008-2018.



Tallene i figuren gjelder for alle utførte leverreseksjoner i perioden; både «åpen» og «laparoskopi ITT».

Antall fjernede lesjoner

Tabell 3. Antall lesjoner fjernet, prosentvis fordeling.

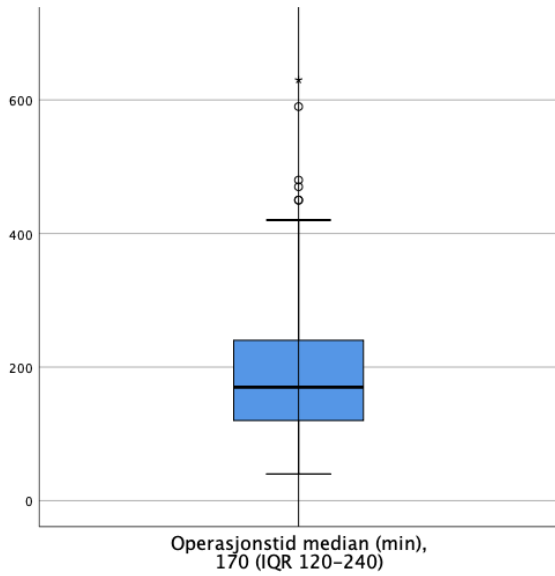
Antall lesjoner fjernet		1 lesjon	2 lesjoner	> 2 lesjoner	Ingen lesjoner
Alle	n = 369	n = 214 (58%)	n = 79 (21,4%)	n = 74 (20,1%)	n = 2 (0,5%)
Åpen	n = 242	n = 132 (54,5%)	n = 51 (21,1%)	n = 57 (23,6%)	n = 2 (0,8%)
Laparoskopi ITT	n = 127	n = 82 (64,6%)	n = 28 (22,0%)	n = 17 (13,4%)	n = 0 (0%)
<i>Fullført laparoskopisk</i>	<i>n = 101</i>	<i>n = 67 (66,3%)</i>	<i>n = 20 (19,8%)</i>	<i>n = 14 (13,9%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>
<i>Konvertert</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 15 (57,7%)</i>	<i>n = 8 (30,8%)</i>	<i>n = 3 (11,5%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>

Ablasjon

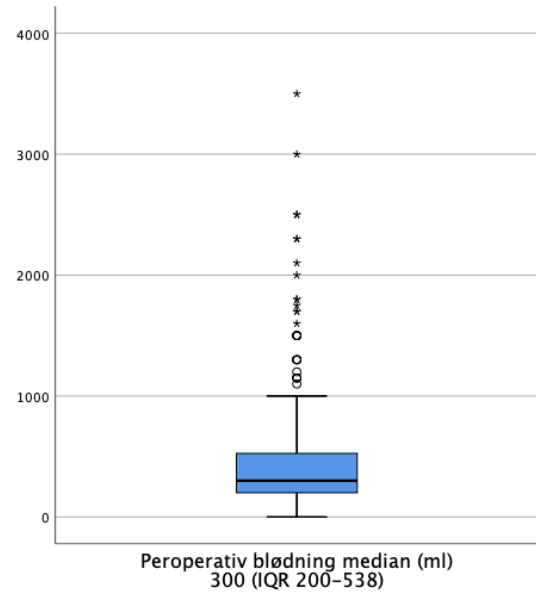
Under 8,1% (n = 30) av reseksjonene, var det samtidig utført radiofrekvensablasjon (AMICA/RF).

Operasjonstid og peroperativ blødning

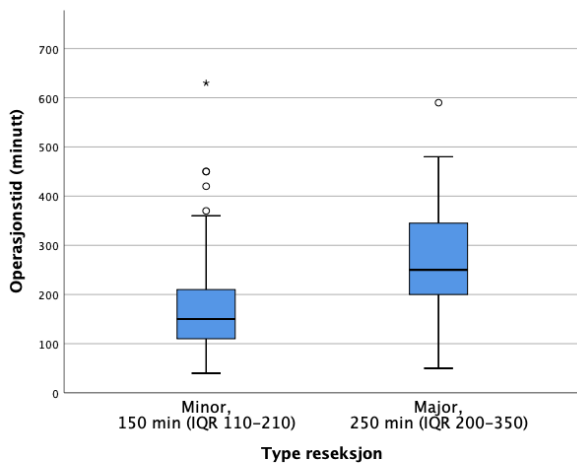
Figur 11. Operasjonstid totalt



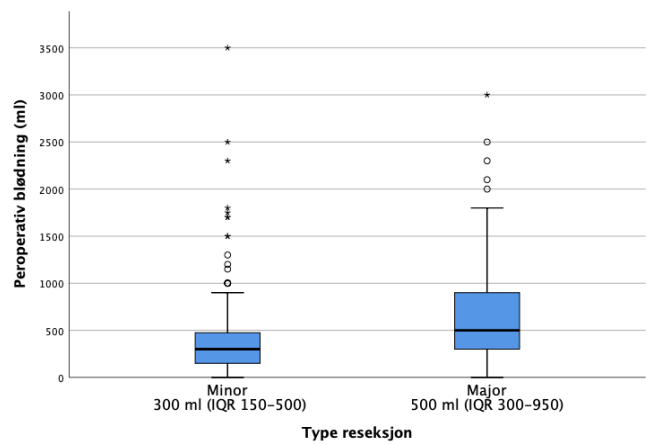
Figur 12. Blødning totalt



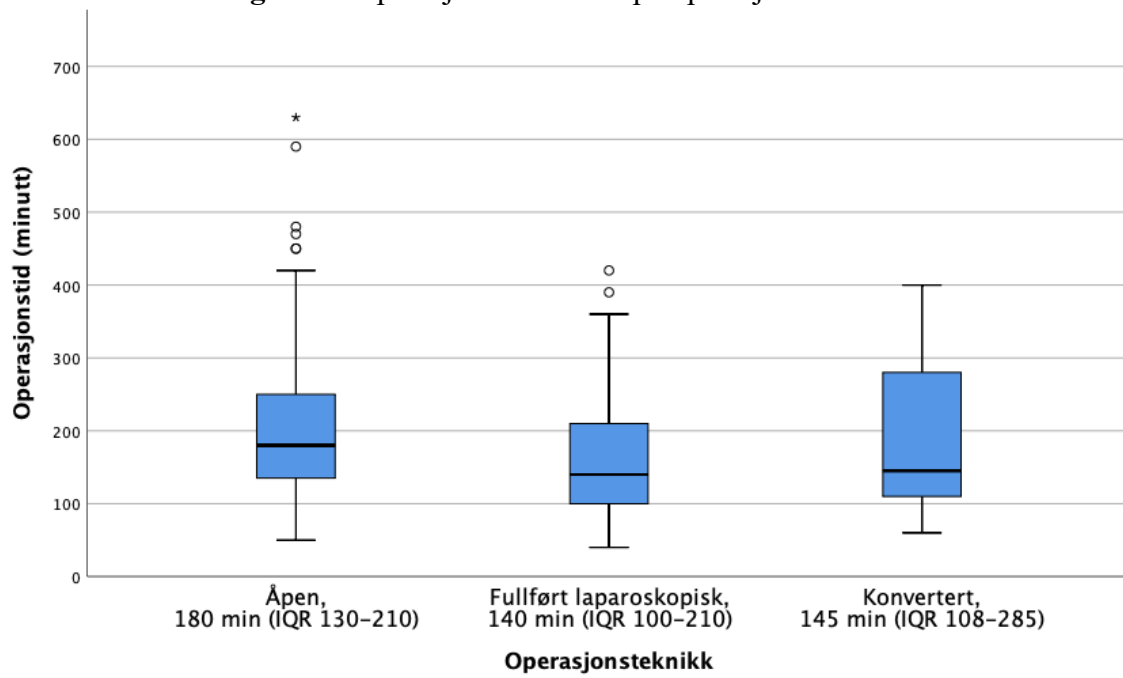
Figur 13. Operasjonstid fordelt på reseksjonstype



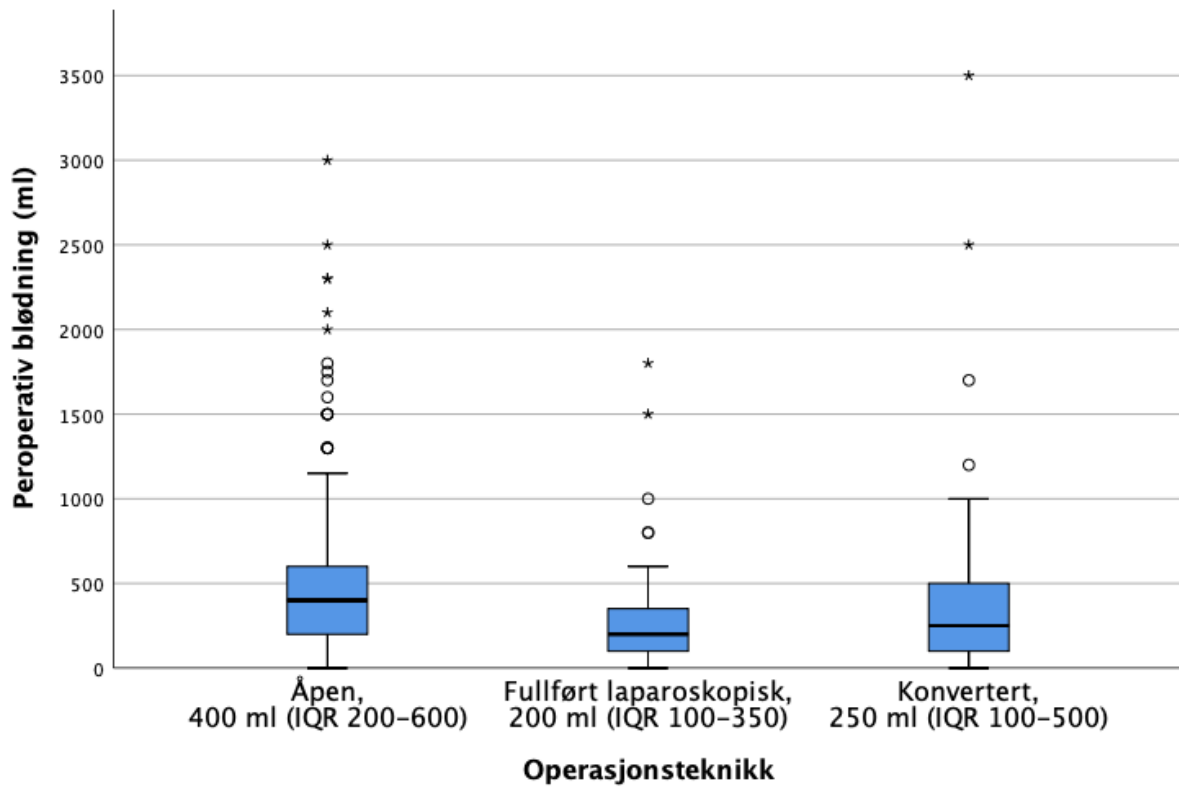
Figur 14. Blødning fordelt på reseksjonstype



Figur 15. Operasjonstid fordelt på operasjonsteknikk



Figur 16. Blødning fordelt på operasjonsteknikk



Komplikasjoner

Tabell 4. Komplikasjoner fordelt på operasjonsteknikk og reseksjonstype.

		Reoperasjon innen 30 dager	Perkutan drenasje innen 30 dager *	ERCP innen 30 dager	Leversvikt innen 30 dager **	Død innen 90 dager	Alle komplikasjoner ***
Alle	n = 369	n = 21 (5,7%)	n = 22 (6,0%)	n = 6 (1,6%)	n = 7 (1,9%)	n = 9 (2,4%)	n = 44 (11,9%)
Åpen	n = 242	n = 17 (7,0%)	n = 22 (9,1%)	n = 6 (2,5%)	n = 7 (2,9%)	n = 7 (2,9%)	n = 38 (15,7%)
Laparoskopi ITT	n = 127	n = 4 (3,1%)	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)	n = 2 (1,6%)	n = 6 (4,7%)
<i>Fullført laparoskopisk</i>	<i>n = 101</i>	<i>n = 2 (2,0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 1 (1,0%)</i>	<i>n = 3 (3,0%)</i>
<i>Konvertert</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 2 (7,7%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 1 (3,8%)</i>	<i>n = 3 (11,5%)</i>
Minor	n = 286	n = 13 (4,5%)	n = 11 (3,8%)	n = 3 (1,0%)	n = 1 (0,3%)	n = 3 (1,0%)	n = 23 (8,0%)
<i>Åpen</i>	<i>n = 171</i>	<i>n = 9 (5,3%)</i>	<i>n = 11 (6,4%)</i>	<i>n = 3 (1,8%)</i>	<i>n = 1 (0,6%)</i>	<i>n = 2 (1,2%)</i>	<i>n = 18 (10,5%)</i>
<i>Laparoskopi ITT</i>	<i>n = 115</i>	<i>n = 4 (3,5%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 1 (0,9%)</i>	<i>n = 5 (4,3%)</i>
Major	n = 83	n = 8 (9,6%)	n = 11 (13,3%)	n = 3 (3,6%)	n = 6 (7,2%)	n = 6 (7,2%)	n = 21 (25,3%)
<i>Åpen</i>	<i>n = 71</i>	<i>n = 8 (11,3%)</i>	<i>n = 11 (15,5%)</i>	<i>n = 3 (4,2%)</i>	<i>n = 6 (8,5%)</i>	<i>n = 5 (7,0%)</i>	<i>n = 20 (28,1%)</i>
<i>Laparoskopi ITT</i>	<i>n = 12</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>	<i>n = 1 (8,3%)</i>	<i>n = 1 (8,3%)</i>

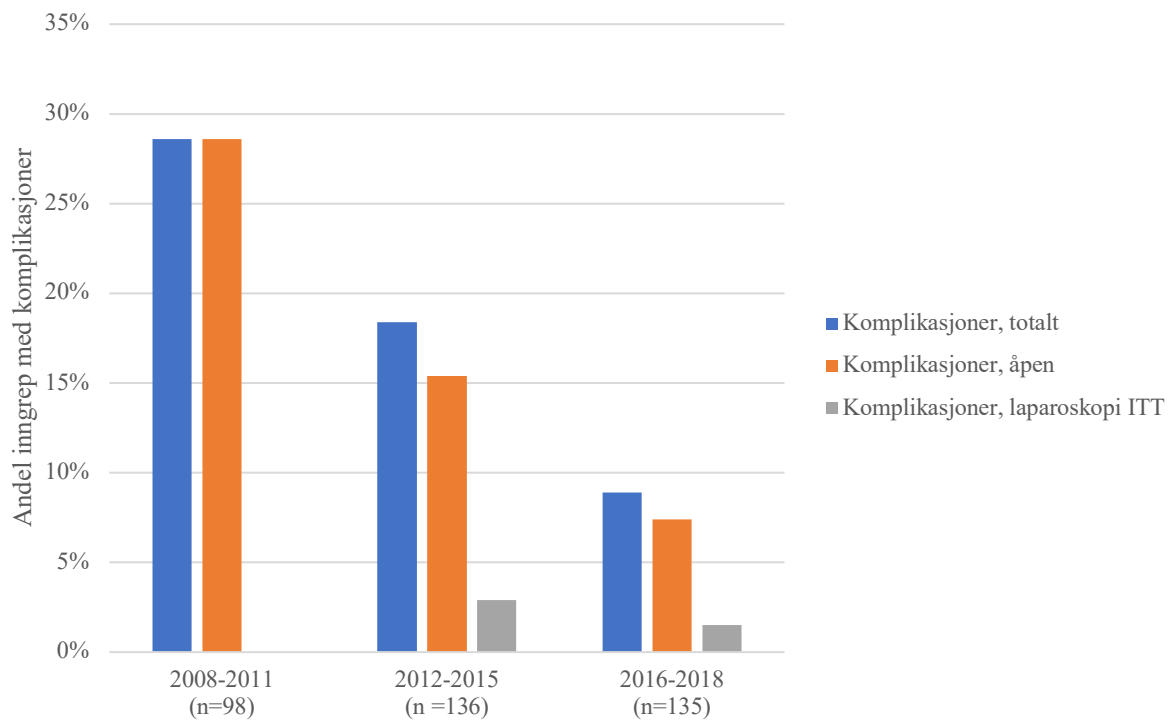
* Perkutan drenasje inkluderer drenasje av blod, galle eller puss.

** Definisjon på posthepatektomisk leversvikt er: bilirubin > 50 og INR > 1,7 dag 5 etter operasjon.

*** Alle komplikasjoner oppgir andel reseksjoner hvor pasienten i etterkant har fått enten reoperasjon, drenasje, ERCP, leversvikt og/eller død.

All data er hentet fra UNN-journalsystemet. Komplikasjoner oppdaget ved andre sykehus er derfor ikke med her.

Figur 17. Komplikasjoner over tid



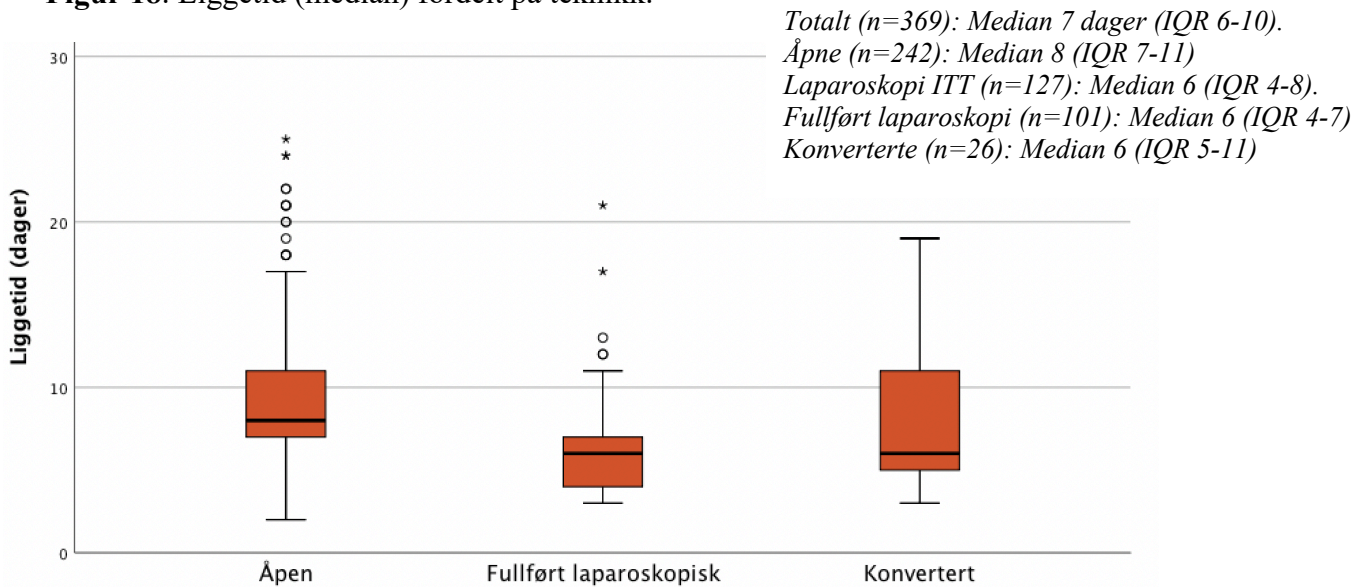
Tallene gjelder for alle komplikasjoner, altså reoperasjon, perkutan drenering, ERCP, leversvikt og/eller død innen 90 dager.

For hele tidsperioden 2008-2018 oppstod én eller flere komplikasjoner (reoperasjon, ERCP eller perkutan drenering innen 30 dager, posthepatektomi leversvikt eller dødsfall innen 90 dager) etter til sammen 44 inngrep (11,9%). I univariat analyse (Pearson kji-kvadrat, 2-sidig) av komplikasjoner totalt i de tre tidsperiodene var $p=0,024$, det vil si signifikant reduksjon i komplikasjonsrater i studieperioden. I tilsvarende analyse var dette ikke signifikant for undergruppene åpne ($p=0,294$) og laparoskopiske inngrep (ITT) ($p=0,375$).

I univariat analyse av komplikasjoner for alle inngrep samlet forelå det signifikant reduksjon av komplikasjoner i studieperioden, men dette var ikke signifikant for undergruppene åpne og laparoskopisk teknikk.

Prediktorer for tilstedeværelse av en eller flere komplikasjoner (ja/nei) ble også analysert i multivariat logistisk regresjonsanalyse. Alder ($p=0,717$), kjønn ($p=0,117$) og tidsperiode ($p=0,177$) var her ikke signifikante prediktorer. Inngrep startet laparoskopisk hadde derimot signifikant færre komplikasjoner ($p=0,019$, OR 0,3 (CI 0,1-0,8)) sammenholdt med åpne inngrep, og minor-reseksjoner (Brisbane terminologi) hadde signifikant færre komplikasjoner ($p=0,003$, OR 2,8 (CI 1,4-5,4)) sammenholdt med major-reseksjoner.

Figur 18. Liggetid (median) fordelt på teknikk.

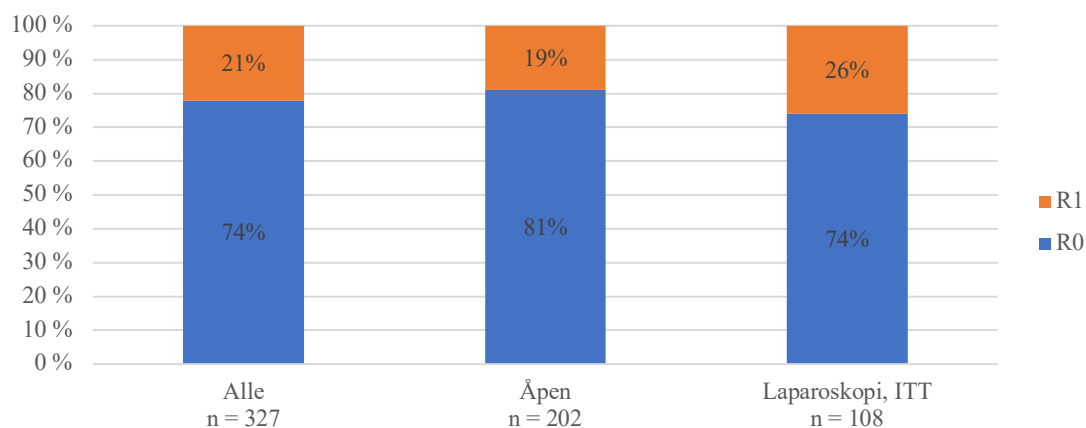


Student T-test, to-sidig mellom liggetid åpne vs lap ITT: $p < 0.001$.

Resektater og onkologi

Det er kun resektatene hvor det foreligger malignitet at patologene oppgir R-status. De benigne lesjonene (n = 38) og kategorien «Annet» (n = 4) er ikke med i videre analyser av R0/R1. I studien er det totalt 327 maligne resektater. I 57 % (n = 185) av disse er antall millimeter til reseksjonsflaten oppgitt. For 5,2% (n = 17) av de maligne resektatene er ikke R-status oppgitt av patologene, hvorav 3,7% (n = 12) mangler hos de «åpne» og 1,5% (n = 5) hos «laparoskopi ITT».

Figur 19. R-status for maligne resektater.



Det er gjort univariat analyse av fordeling R0 og R1 mellom gruppene «åpne» og «laparoskopi ITT». I standard kji-kvadrat-test er $p = 0,145$. Med signifikansnivå satt til $p < 0.05$ foreligger det altså ikke signifikante forskjeller i R-status mellom de to teknikkene.

Tabell 5. R-status for kolorektale levermetastaser.

Kolarektale levermetastaser n = 244	
R0	n = 185 (76%)
R1	n = 51 (21%)
Missing*	n = 8 (3%)

*Missing: tilfeller hvor patologene ikke har oppgitt R-status.

Tabell 6. Utvikling av R-status for alle maligne leverreseksjoner.

Tidsperiode	R0			R1		
	Totalt	Åpen	Lap ITT	Total	Åpen	Lap ITT
2008-2011 (n=85)	n = 76 (89,4%)	n = 70 (88,6%)	n = 6 (100%)	n = 9 (10,6%)	n = 9 (11,4%)	n = 0 (0%)
2012-2015 (n=121)	n = 98 (81,0%)	n = 58 (79,5%)	n = 40 (83,3%)	n = 23 (19,0%)	n = 15 (20,5%)	n = 8 (16,7%)
2016-2018 (n=114)	n = 76 (66,7%)	n = 41 (69,5%)	n = 35 (63,6%)	n = 38 (33,3%)	n = 18 (30,5%)	n = 20 (36,4%)
Totalt 2008-2018 (n=320)	n = 250 (78,1%)	n = 169 (80,1%)	n = 81 (74,3%)	n = 70 (21,9%)	n = 42 (19,9%)	n = 28 (25,7%)

Statistikk for R0/R1

For hele tidsperioden 2008-2018 var R1-raten for de maligne svulstene 21,9%. I univariat analyse (Pearson kji-kvadrat, 2-sidig) av fordeling R0 og R1 mellom de tre tidsperiodene, åpen og laparoskopisk teknikk samlet, er $p < 0,001$. I tilsvarende univariat analyse av undergrupper var $p = 0,021$ for åpne inngrep og $p = 0,025$ for laparoskopiske (ITT) inngrep. Det foreligger derfor en signifikant økning av total R1-rate i studieperioden, og økningen var signifikant også for undergrupper fordelt på åpen og laparoskopisk teknikk.

Prediktorer for R0/R1 ble også analysert i multivariat logistisk regresjonsanalyse. Teknikk (åpen eller laparoskopi ITT) og type reseksjon (minor eller major) var ikke signifikante prediktorer med p-verdi på henholdsvis 0,954 og 0,757. Tidsperiode var den eneste signifikante prediktoren ($p = 0,001$). Reseksjoner i perioden 2012-2015 hadde OR for R1 på 2,0 (CI 0,9-4,6) og reseksjoner i 2016-2018 hadde OR for R1 på 4,2 (CI 1,9-9,4) sammenholdt med reseksjoner utført i perioden 2008-2011.

Residiv og reoperasjon

Tabell 7. Residiv innen 2 år etter forrige operasjon, fordelt på operasjonsteknikk.

	Totalt	Åpen teknikk	Laparoskopi ITT
Totalt	n = 369	n = 242	n = 127
Ikke påvist residiv	n = 222 (60,2%)	n = 139 (57,4%)	n = 83 (65,4%)
Påvist residiv, totalt	n = 147 (39,8%)	n = 103 (42,6%)	n = 44 (34,6%)
<i>Ny tumor</i>	<i>n = 99 (26,8%)</i>	<i>n = 65 (26,9%)</i>	<i>n = 34 (26,8%)</i>
<i>Lokalt residiv (reseksjonstomt)</i>	<i>n = 23 (6,2%)</i>	<i>n = 20 (8,3%)</i>	<i>n = 3 (2,4%)</i>
<i>Lokalt residiv (ablasjonstomt)</i>	<i>n = 3 (0,8%)</i>	<i>n = 3 (1,2%)</i>	<i>n = 0 (0%)</i>
<i>Ny tumor og lokalt residiv</i>	<i>n = 22 (6,0%)</i>	<i>n = 15 (6,2%)</i>	<i>n = 7 (5,5%)</i>

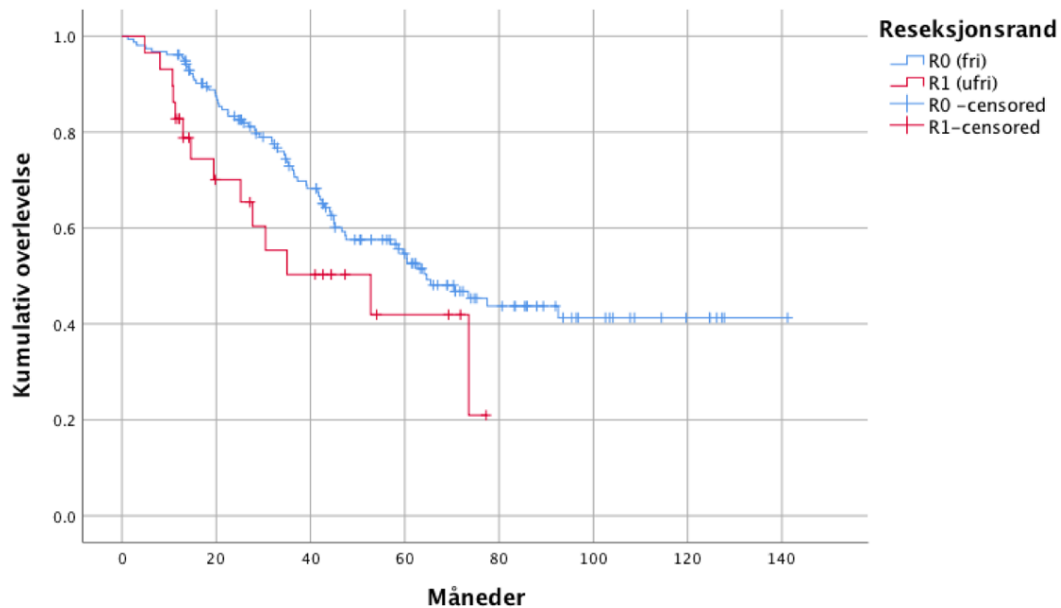
Tabell 8. Reoperasjon og/eller ablasjon innen 2 år etter forrige operasjon, fordelt på operasjonsteknikk.

	Totalt	Åpen teknikk	Laparoskopi ITT
Totalt	n = 369	n = 242	n = 127
Ikke ny leverreseksjon	n = 295 (79,9%)	n = 197 (81,4%)	n = 98 (77,2%)
Ny leverreseksjon, totalt	n = 45 (12,2%)	n = 27 (11,2%)	n = 18 (14,2%)
<i>Leverreseksjon av ny tumor</i>	<i>n = 42 (11,4%)</i>	<i>n = 25 (10,3%)</i>	<i>n = 17 (13,4%)</i>
<i>Leverreseksjon av lokalt tumorresidiv</i>	<i>n = 3 (0,8%)</i>	<i>n = 2 (0,8%)</i>	<i>n = 1 (0,8%)</i>
Abblasjon (alene)	n = 13 (3,5%)	n = 8 (3,3%)	n = 5 (3,9%)
Leverreseksjon og ablasjon*	n = 16 (4,3%)	n = 10 (4,1%)	n = 6 (4,7%)

***Både leverreseksjon og ablasjon; enten i samme seanse, eller i flere omganger.*

Langtidsoverlevelse

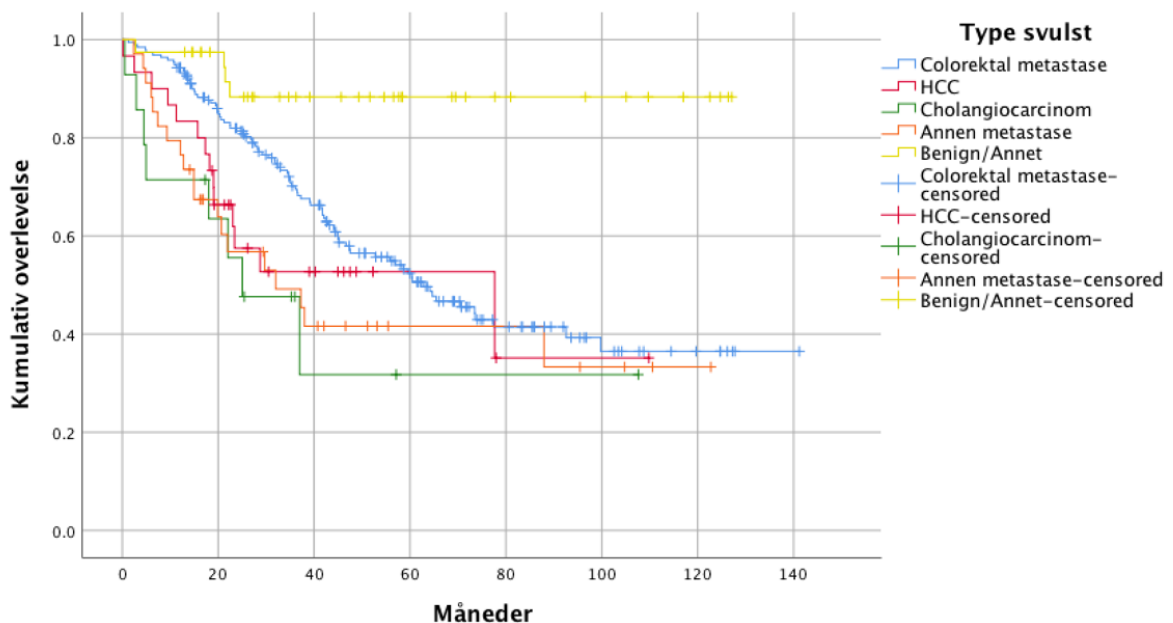
Figur 20. Observert total overlevelse etter (første) leverreseksjon for kolorektal metastase 2008-2018.



	Median overlevelse	Antall under risiko (number at risk)		
		20 mnd	40 mnd	60 mnd
R0 (n = 156)	65 mnd	136	107	85
R1 (n = 29)	55 mnd	20	15	12

Overlevleseskurvene etter R0 og R1-reseksjon for kolorektale levermetastaser ble sammenlignet ved bruk av Log Rank-test (Mantel-Cox), med resultat $p = 0,197$. Det foreligger ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom gruppene.

Figur 21. Observert total overlevelse etter (første) leverreseksjon i perioden 2008-2018.



	Median overlevelse	Antall under risiko (numbers at risk)		
		20 mnd	40 mnd	60 mnd
Kolorektal metastase (n=190)	63 mnd	162	126	100
HCC (n = 30)	78 mnd	20	16	16
CC (n = 14)	25 mnd	9	4	4
Annen metastase (n = 34)	32 mnd	22	14	14
Benign/annet (n = 39)	114 mnd	38	35	35

Diskusjon

Pasienter og prosedyrer

Et av hovedformålene med denne prospektive studien var å beskrive aktivitet og indikasjoner for leverreseksjoner ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø i perioden f.o.m. 2008 t.o.m. 2018. UNN Tromsø er ett av 5 sykehus i Norge – og eneste sykehus i Helse Nord - som utfører leverkirurgi. Studieutvalget er derfor alle pasienter i den nordnorske befolkning med leverlesjoner som krever kirurgisk behandling, og som velger å motta behandling i Helse Nord. Dette gir et utvalg som er representativt for studiepopulasjonen. Studien bekrefter inntrykket hos klinikerne om at volumet i antall leverreseksjoner i den nordnorske befolkningen er stigende i tidsperioden 2008-2018.

Alle indikasjoner for leverreseksjon er inkludert i studiet, enten det er benigne eller maligne lesjoner, primærsvulster eller metastaser. Også leverreseksjoner hvor samtidig kirurgi på andre bukorganer (kolon, magesekk, pankreas) har vært nødvendig, er inkludert i studien. Dette gir en svært heterogen pasientgruppe sammenlignet med de fleste publikasjoner, hvor det vanligste er å studere én indikasjon av gangen, fortrinnsvis kolorektale metastaser (26).

Kolorektale levermetastaser er hovedindikasjon for både åpen og laparoskopisk leverkirurgi, noe som går igjen i internasjonale publikasjoner, og som gjenspeiler den høye insidensen av kolorektal kreft i populasjonen (34). Majoriteten av eksisterende studier og meta-analyser som sammenligner åpen og laparoskopisk leverkirurgi er derfor basert på reseksjoner av kolorektale metastaser, slik at det for andre indikasjoner har vært vanskelig å finne gode kilder og sammenligningsgrunnlag. Primær leverkreft (cholangiocarcinomer og hepatocellulært karsinom) er sjeldnere indikasjoner for leverreseksjon, men med økende andel i siste del av studieperioden. I statistikkbanken til det norske kreftregistret er det rapportert stigende insidens av primær leverkreft i perioden 2008-2018 (35), men det kan diskuteres om

dette alene kan forklare økningen. Sannsynligvis spiller også økt operasjonsvolum og erfaring viktig rolle. Coon et al. har sett på overlevelse og reseksjonsmarginer etter hepatektomi for primær leverkreft, og anbefaler at slike prosedyrer utføres ved akademiske høyvolum-sykehus, da en viktig prediktor for forbedrede utfall er operasjonsvolum (36).

Studien dekker oppstartsfasen i bruk av laparoskopisk teknikk på leverreseksjoner. Siden den første laparoskopiske leverreseksjonen ved UNN ble utført i 2009, har andelen reseksjoner utført laparoskopisk økt betraktelig, mens volumet for åpen teknikk har holdt seg stabilt gjennom perioden. De siste årene av studieperioden har fordelingen vært omtrent halvt om halvt med laparoskopisk og åpen teknikk. Sammen med Oslo Universitetssykehus, er UNN sykehuset i Norge med høyest laparoskopirate på leverreseksjoner. Stavanger, St. Olavs og Haukeland opererer hovedsakelig åpent (37). De teknologiske fremskrittene i operasjonsteknikk har åpnet opp for at flere eldre pasienter har vært akseptert for operasjon ved UNN. Median alder på opererte pasienter har økt fra 61 år i 2008 til 69 år i 2018. Flere studier på laparoskopi som teknikk har vist at det er de eldste og sykeste som profitterer mest på en slik mini-invasiv tilnærming. Laparoskopisk leverreseksjon på pasienter over 70 år antas å kunne gi lavere morbiditet og kortere sykehusopphold, og vil i mange tilfeller være å foretrekke fremfor åpen teknikk (38).

Komplikasjoner

Vi har funnet en signifikant lavere komplikasjonsrate for inngrep startet laparoskopisk (laparoskopi ITT), sammenholdt med åpne inngrep. Ciria R et al. har gjort metaanalyser av 21 studier som sammenligner åpen og laparoskopisk kirurgi av kolorektale levermetastaser, og konkluderer også med at laparoskopisk teknikk gir mindre postoperative komplikasjoner (26). Vår totale komplikasjonsrate for studieperioden (11,9%), samt raten for de respektive operasjonsteknikkene, synes å være tilsvarende eller lavere enn komplikasjonsratene i studiene som er inkludert metaanalysen, inkludert RCT-studien av Fretland et. al hvor 31% operert med åpen teknikk og 19% med laparoskopisk teknikk hadde postoperative komplikasjoner (27).

Hvilke postoperative komplikasjoner som er registrert i de ulike studiene, og hvordan de defineres, varierer i stor grad, noe som gjør det vanskelig å sammenligne komplikasjonsratene direkte. For å gradere alvorlighetsgraden på komplikasjonene, er det brukt ulike klassifiseringssystemer, vanligst er Accordion Classification og Clavien-Dindo (39, 40) . I studien vår er alle intervensjonskrevende alvorlige gastrointestinale komplikasjoner innen 30

dager etter kirurgi registrert. Komplikasjoner som krever innleggelse av dren i bukhole, ERCP eller reoperasjon, samt postoperativ leversvikt og død tilsvarer alvorlighetsgrad Accordion 3 eller høyere, og Claven-Dindo 3b eller høyere. I motsetning til flere av studiene i metaanalysen til Ciria et al. (inkludert RCT-en til Fretland et al.) (26), er ikke alvorlige komplikasjoner fra andre organsystemer registrert i vår studie. Heller ikke milde til moderate komplikasjoner (tilsvarende grad 1 og 2) er inkluderte, som for eksempel postoperative pneumonier, urinveisinfeksjoner og overfladiske sårinfeksjoner. Disse er vanskeligere å definere ved en retrospektiv gjennomgang av journaler, og vil i betydelig grad også oppstå etter at pasienten er overflyttet til andre sykehus eller utskrevet. Vi har derfor ikke gjort forsøk på å identifisere disse i en stor kohort med allerede betydelig tidskrevende datainnsamling. Med unntak av eventuelle organsvikter hos pasienter som ikke opplevde reintervensjon (og dette oppstår sjeldent (37)), vil den samlede komplikasjonsraten i denne studien best kunne sammenlignes med Accordion-score 3 eller høyere.

Ikke uventet, ser vi også at reseksjoner klassifisert som «minor», har signifikant færre komplikasjoner sammenlignet med «major»-reseksjoner ($p = 0,003$). Dette skyldes trolig at store leverreseksjoner gir større sårflate i leverparenchymet, og innebærer disseksjon på større kar og galleganger, noe som gir økt sannsynlighet for behandlingskrevende blødning eller gallelekkasje. I tillegg vil man som et resultat av store reseksjoner få mindre restlever, noe som gir økt risiko for postoperativ leversvikt. Det er en høyere andel reseksjoner av typen «minor» i gruppen som har vært operert laparoskopisk, noe som kan ha hatt innvirkning på resultatene for komplikasjonsrater.

I studieperioden foreligger det en signifikant reduksjon av komplikasjoner for alle inngrep samlet ($p = 0,024$), men ikke for undergruppene «åpen» eller «laparoskopi ITT». Økende erfaring med laparoskopisk operasjonsteknikk hos kirurgene kan være forklaringen på at komplikasjonsraten har falt i tidsperioden, men også økningen i andel operasjoner utført laparoskopisk kan ha innvirkning på komplikasjonsraten, når vi vet at inngrep startet laparoskopisk har signifikant færre komplikasjoner.

Lav andel alvorlige postoperative komplikasjoner har flere fordeler både på kort og lang sikt, blant annet kortere liggetid. Kort liggetid er en kjent fordel ved laparoskopisk kirurgi generelt, og i likhet med resultater fra metaanalysen til Ciria et al. (26), har også vi funnet at laparoskopisk leverreseksjon gir signifikant kortere liggetid sammenlignet med åpen teknikk

($p=0,001$). I tillegg til lavere komplikasjonsrate, fører også laparoskopi til mindre operasjonssår med raskere tilheling og mindre behov for smertelindring, noe som kan være avgjørende for rask utskrivelse i etterkant av operasjon. En annen fordel med kortere liggetid og færre komplikasjoner, er muligheten for å starte eventuell adjuvant kjemoterapi på et tidligere tidspunkt (26). Montalti et al. har også sett at dersom første operasjon er utført laparoskopisk vil mindre inflammasjon og adhesjoner samt lavere risiko for leversvikt gi økt mulighet for for ny re-reseksjon ved eventuelt tilbakefall på et senere tidspunkt (32). Sannsynligvis har også komplikasjonsrate innvirkning på prognose. Yamashita et al. hevder at pasienter med alvorlige postoperative komplikasjoner i etterkant av reseksjon av kolorektale levermetastaser, har økt risiko for dårligere onkologisk resultat, og dermed nedsatt overlevelse på lengre sikt (41).

Resektater og onkologi

74% av alle resektatene hvor R-status er oppgitt, har kirurgisk margin fri for kreftceller. Den eneste signifikante prediktoren vi finner for R0/R1 rate er tidsperiode ($p=0,001$), og det foreligger en signifikant økning av total R1-rate i studiepopulasjonen, høyest for reseksjoner i perioden 2016-2018 sammenholdt med reseksjoner utført i 2008-2011 (OR 4,2). I samme periode har vi sett en økning i laparoskopisk aktivitet, noe som kan ha ført med seg økt risiko for ufri reseksjonsmargin, da det ved laparoskopisk teknikk kan være vanskelig å navigere anatomisk, slik at man kan risikere å skjære for nær tumor og dermed få ufri rand. I tillegg vil en ved laparoskopisk reseksjon bruke andre teknikker for å få eksponert vevet i transeksjonsflaten, noe som kan føre til at det blir større strekk på vevet, og at det friske leverparenchymet kan rives opp inn mot svulsten slik at denne blir eksponert. Dette kan teoretisk sett bidra til at et preparat som anatomisk er fjernet med god brem av frisk levervev, beskrives som R1 i større grad etter laparoskopi enn ved åpen reseksjon. Forskjellen i fordelingen av R0 og R1 mellom gruppene «åpen» og «laparoskopi ITT» er imidlertid ikke signifikant, noe som støtter påstanden om at laparoskopisk leverreseksjon er onkologisk likestilt med åpen reseksjon (26, 27, 30-32).

Den økende R1-raten totalt i studieperioden kan også påvirkes av flere reseksjoner for primær leverkreft som har en kjent høyere positiv reseksjonsmargin (R1) enn ved kolorektale metastaser, da disse svulstene kan være mer diffust avgrensede og multifokale. I tillegg kan det økte volumet av leverreseksjoner per år indikere at flere avanserte og større svulster nå blir behandlet med kirurgi og ikke kun kjemoterapi.

Den samlede andelen pasienter som blir reoperert eller får ablasjon mot lokalt residiv innen 2 år etter primæringrep er lav. Dette er betryggende med tanke på den økende R1-raten i studieperioden. Det er færre observerte residiv etter laparoskopiske inngrep, men dette er trolig betinget i at de største og vanskeligste inngrepene blir håndtert via åpen tilgang. Andelen R1 er mange ganger høyere enn andelen som blir behandlet for lokalt residiv, noe som både kan støtte teorien om at betydningen av R0 vs R1 er diskutabel og at R1-status i resektat ikke nødvendigvis betyr mikroskopisk resttumor, både grunnet strekk på resektatet under reseksjon, samt at noe av leverparenchymet forsvinner ved deling med diatermi og bruk av ultralyd-aspirator.

En relativt stor andel av patologi-besvarelsene for de maligne resektatene hadde ikke oppgitt antall millimeter fra svulst til reseksjonsmargin. I tillegg forekommer det ingen konsensus eller offisiell lever-spesifikk patologi-mal ved UNN eller nasjonalt. Ved OUS Rikshospitalet blir alle resektater med 1 mm eller lavere avstand mellom svulst og reseksjonsmargin beskrevet som R1, og avstand oppgis alltid. I følge muntlig meddelelse fra patologer ved UNN foreligger det ingen slik konsensus her. Som en konsekvens av resultatene fra denne studien vil det jobbes med å etablere en intern mal for å sikre en uniform beskrivelse av leverresektater ved patologisk avdeling ved UNN i fremtiden.

Langtidsoverlevelse

For kolorektale levermetastaser var median overlevelse etter første leverreseksjon 63 mnd for begge operasjonsteknikkene samlet. Dette er sammenlignbart med resultatene til Cipriani et al. (55,2 mnd for åpen og 65,3 mnd for laparoskopisk) (31). 3 års overlevelse etter leverreseksjon for kolorektal metastase var 66,3% og 5 års overlevelse 52,6% i vårt materiale. Dette ligger noe lavere enn resultatene til Monalti et al. (lap/åpen i %: 3 år 75/75 og 5 år 60/65), Cipriani et al. (lap/åpen i %: 3 år 76,8/68,9 og 5 år 62,5/64,3) og dAngelis et al. (lap/åpen i %: 3 år 80,7/87,5 og 5 år 73,1/62,5) (30-32).

Reseksjonsmargin og dets betydning på langtidsoverlevelse er omdiskutert. Noen studier påstår at tilbakefall og overlevelse er uavhengig av frie reseksjonsmarginer, mens andre publikasjoner, eksempelvis kohortestudien til Angelsen J-H et al., hevder at R1 er relatert til dårligere prognoser (42). Vi har sammenlignet overlevelse hos pasienter operert for kolorektale metastaser, og ser en tendens til at pasienter med R1 har gjennomsnittlig 10 måneder kortere overlevelse enn R0, men denne forskjellen er ikke signifikant. Denne studien

kan være for liten til å kunne statistisk bekrefte en slik overlevelsesgevinst ved R1-reseksjon, og en slik konklusjon vil kunne sette oss i fare for å gjøre en type 2-feil, altså at vi feilaktig konkluderer med at det ikke er en forskjell mellom gruppene, selv om det faktisk er det.

Svake sider ved oppgaven

Under datainnsamlingen er det ikke gått inn i Helse-Nord journaler, noe som gjør at komplikasjoner registrert ved andre sykehus enn UNN ikke er tatt med i beregningen, og kan ha gitt falsk lavere komplikasjonsrate. Også resultater på liggetid kan være påvirket av at vi ikke har inkludert reinnleggelser og opphold ved lokalsykehus i studien. En norsk studie fra 2018 har sammenlignet liggetid ved åpen og laparoskopisk kirurgi av kreft i gastrointestinaltraktus, og har bekreftet funnet om at laparoskopi fører til kortere liggetid, også ved leverkirurgi (43). Studien er en komplett nasjonal kohorte (inkludert data fra UNN Tromsø), noe som sannsynliggjør at våre resultater er reelle. En annen svakhet ved vår studie, er at data er samlet ved retrospektiv gjennomgang av journaler, noe som kan risikere feilrapportering av informasjon, samt manglende data innenfor enkelte variabler. Dersom studiedesignet hadde vært prospektivt, kunne man på forhånd definert variabler, og fått et bedre sammenligningsgrunnlag.

Sterke sider ved oppgaven

Studien er relativt stor, med nesten 400 deltakere. Det er en komplett kohorte for Helse Nord, altså dekker det leverreseksjoner for hele den nordnorske befolkningen.

Konklusjon og implikasjoner

Studien viser at leverreseksjoner startet med laparoskopisk teknikk gir færre korttidskomplikasjoner og kortere liggetid sammenholdt med åpen teknikk. Samtidig med innføringen av laparoskopi ved UNN Tromsø har komplikasjonsraten gått betraktelig ned for alle inngrep samlet. Om dette er en *kausal* sammenheng mellom den økte laparoskopisk-aktiviteten og den fallende komplikasjonsbyrden vil imidlertid ikke et observasjonsstudium som vårt kunne svare på, da pasientene ikke er randomiserte eller forsøkt analysert ved case-match eller propensity-score-teknikker.

I løpet av studieperioden er det også en økning i andel ufrie marginer (R1), men det er ingen signifikant forskjell i fordelingen av R1/R0 mellom åpen og laparoskopisk teknikk, noe som

underbygger påstanden om at operasjonsteknikkene er onkologisk likestilt. Andelen med lokale residiv innen 2 år var akseptabel. I vårt materiale var det heller ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom R0 og R1-gruppen blant pasienter operert for kolorektale metastaser. Den høye R1-raten er likevel noe som det kirurgiske miljøet ved avdelingen bør være oppmerksom på, og jobbe for å redusere, og patologi-beskrivelsene bør standardiseres.

Med de begrensninger som er nevnt tidligere tyder våre resultater på at UNN Tromsø som er et lavvolum-senter med rundt 40 årlige leverreseksjoner, har sammenlignbare resultater med internasjonale publikasjoner fra høyvolum-sentre. Med hensyn til komplikasjoner og reseksjonsmargin, kan laparoskopisk teknikk på egnede lesjoner anses som en like trygg tilnærming som åpen.

Referanser

1. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
2. Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Perini MV, et al. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2016;8(1):5-26.
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1245-55.
4. Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. *Surgical endoscopy*. 1992;6:99.
5. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Annals of surgery*. 2009;250(5):831-41.
6. Alkhalili E, Berber E. Laparoscopic liver resection for malignancy: a review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(37):13599-606.
7. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Annals of surgery*. 2018;268(1):11-8.
8. Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: An updated meta-analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;145(11):1109-18.
9. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, Nigri GR, Zorcolo L, Pisano M, et al. Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research*. 2011;171(1):e33-45.
10. Jackson NR, Hauch A, Hu T, Buell JF, Slakey DP, Kandil E. The Safety and Efficacy of Approaches to Liver Resection: A Meta-Analysis. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2015;19(1).
11. Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2012;42(1):51-9.

12. Luo LX, Yu ZY, Bai YN. Laparoscopic hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2014;24(4):213-22.
13. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Abu Hilal M, Pearce NW, Primrose JN, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(5):295-308.
14. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Shibata T, Nakamura Y, Kimura Y, et al. Laparoscopic hepatectomy: a systematic review, meta-analysis, and power analysis. *Surgery today*. 2011;41(1):39-47.
15. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, B OB, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(2):109-18.
16. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic left lateral liver resection should be a standard operation. *Surgical endoscopy*. 2011;25(5):1603-10.
17. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. *American journal of surgery*. 2012;204(2):222-31.
18. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery*. 2015;157(2):211-22.
19. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, et al. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms--a meta-analysis. *Surgery*. 2007;141(2):203-11.
20. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(25):8274-81.
21. Wei M, He Y, Wang J, Chen N, Zhou Z, Wang Z. Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e87461.
22. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(45):6657-68.
23. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(4):1203-15.
24. Zhou Y, Xiao Y, Wu L, Li B, Li H. Laparoscopic liver resection as a safe and efficacious alternative to open resection for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *BMC surgery*. 2013;13:44.
25. Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(7):1937-43.
26. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, Cipriani F, Halls M, Fretland ÅA, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. *Surgical Endoscopy*. 2020;34(1):349-60.
27. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;267(2):199-207.

28. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005;12(5):351-5.
29. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 2000;2(3):333-9.
30. de'Angelis N, Eshkenazy R, Brunetti F, Valente R, Costa M, Disabato M, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: a single-center study with propensity score analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(1):12-20.
31. Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, et al. Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg*. 2016;103(11):1504-12.
32. Montalti R, Berardi G, Laurent S, Sebastiani S, Ferdinande L, Libbrecht LJ, et al. Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):536-44.
33. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824-8, discussion 8-9.
34. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019.
35. Krefregisteret. Statistikkbank [Internett]. Oslo: Institutt for populasjonsbasert kreftforskning; 2018 [updated 19.11.2019; cited 2020 24. mai]. Available from: <https://sb.krefregisteret.no/insidens>.
36. Coon C, Berger N, Eastwood D, Tsai S, Christians K, Mogal H, et al. Primary Liver Cancer: An NCDB Analysis of Overall Survival and Margins After Hepatectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(4):1156-63.
37. Norsk register for gastrokirurgi (NoRGast). Årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak [Internett]. Oslo, Tromsø: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre; 2019 [updated 07.09.2019; cited 2020 24. mai]. Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-register-gastrokirurgi-norgast>.
38. Martínez-Cecilia D, Cipriani F, Vishal S, Ratti F, Tranchart H, Barkhatov L, et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Metastases in Elderly and Octogenarian Patients: A Multicenter Propensity Score Based Analysis of Short- and Long-term Outcomes. *Annals of Surgery*. 2017;265(6):1192-200.
39. Porembka MR, Hall BL, Hirbe M, Strasberg SM. Quantitative weighting of postoperative complications based on the accordion severity grading system: demonstration of potential impact using the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg*. 2010;210(3):286-98.
40. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
41. Yamashita S, Sheth RA, Niekamp AS, Aloia TA, Chun YS, Lee JE, et al. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-specific Survival After Resection of Colorectal Metastases Independent of RAS Mutational Status. *Ann Surg*. 2017;266(6):1045-54.
42. Angelsen J-H, Horn A, Eide GE, Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12(1):127.
43. Lassen K, Nymo LS, Olsen F, Søreide K. Benchmarking of aggregated length of stay after open and laparoscopic surgery for cancers of the digestive system. *BJS open*. 2018;2(4):246-53.

Sammendrag av kunnskapsevaluering

Referanse: Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, Cipriani F, Halls M, Fretland, ÅA, Okuda Y, Aroori S, Briceño J, Aldrighetti L, Edwin B, Hilal MA. A systematic review and meta-analysis comparing the short-and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. Surg Endosc.2020;34: 349-360.		Design: Oversiktsartikkel og meta-analyse	
		Grade – kvalitet:	Middels-høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å utføre en systematisk oversikt og meta-analyse for å sammenligne kort- og langtidsutfall ved laparoskopisk og åpen leverreseksjon av kolorektale levermetastaser.	Datakilder PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science Nøkkelord Colorectal/colon/colonic/rectal/bowel og laparoscopic/laparoscopy/minimally/hybrid og liver/hepatic/hepatectomy. Inklusjonskriterier Menneskestudier, komparative studier, engelskspråklige, bare laparoskopisk versus åpen, bare varighet 15 år, duplisert data (nyeste inkludert).	Etter litteratursøket var 194 manuskripter identifisert. Etter inklusjons- og eksklusjonskriterier var anvendt, og en kvalitetsvurdering (SIGN og NOS) ble utført på artiklene, gjenstod 21 studier. Disse ble metaanalysert og systematisk gjennomgått, og delt inn i subgrupper som det ble gjort nye separate metaanalyser på; 6 studier var spesifikk for pasienter som fikk utført «minor» eller «major» (hhv. 226 og 140 caser), 5 fokuserte på synkron reseksjoner av lesjoner i lever og kolon/rectum (399 caser) og de resterende 13 studiene inkluderte 2543 caser som ikke lot seg dele inn i overnevnte kategorier, og dermed ble analysert som «kombinert».	Sjekkliste: - Er formålet med oversikten klart formulert? Ja - Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene? Ja - Er det sannsynlig at relevante studier er funnet? Ja - Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert? Ja - Dersom resultatene fra de inkluderte studiene er kombinert statistisk i en meta-analyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Ja - Dersom det ikke er gjennomført en metaanalyse – er dette valget begrunnet? Ikke relevant - Hvor presise er resultatene? CI 95%, p < 0,10. <u>Kan resultatene overføres til praksis?</u> Delvis . Resultatene antyder at laparoskopisk tilnærming ved de fleste typer reseksjoner (major, minor, kombinert, synkron) vil gi bedre korttidsutfall og sammenlignbare langtidsutfall sammenholdt med åpne reseksjoner for kolorektale metastaser. Det er uklart hvorvidt populasjonen i studiene er representative for den generelle populasjon. - <u>Ble alle viktige utfallsmål vurdert?</u> Ja - <u>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</u> Ja .
Konklusjon	Eksklusjonskriterier Dyrestudier eller eksperimentelle studier, oversikt/redaksjonelle/case-studier/brev, radiofrekvens/TACE/annen ablasjon, levertransplantasjon involvert, robot/hybrid, andre metastaser enn kolorektale. Primære utfall <u>Intraoperative korttidsutfall:</u> operasjonstid, blodtap under operasjon, pasienter med behov for blodtransfusjon. <u>Postoperative korttidsutfall:</u> total andel komplikasjoner < 30 dager, varighet på postoperativ liggetid, gjennomsnittlig reseksjonsmargin. <u>Langtidsutfall:</u> 1-, 3- og 5 års overlevelse og sykdomsfrihet.	Hovedfunn <u>Korttidsutfall</u> Hoveddelen av korttidsutfall favoriserte en laparoskopisk tilnærming. Det var ingen forskjell i andel positive reseksjonsmarginer mellom åpen og laparoskopisk metode. <u>Langtidsutfall</u> Det var ikke observert forskjell mellom åoen eller laparoskopisk tilnærming i total eller sykdoms-fri overlevelse ved 1, 3 eller 4 år.	Hva diskuterer forfatterne som: - Styrke: Inneholder flere studier av høy kvalitet (vurdert med SIGN og NOS). Studier med lav kvalitet er ekskludert fra studiet. Inkluderer første RCT. Inndeling i sub-grupper har tillatt sammenligning av mer homogene grupper. I motsetning til tidligere metaanalyser, har Ciria et al. brukt metoden til Wan et al., noe som skal gi mer presise beregninger på gjennomsnitt og standardavvik – noe som kan gi mer presise konklusjoner. - Svakhet: ikke diskutert.
Land	Spania, Italia, Storbritannia, Norge, Japan.		
År data innsamling	Odds ratio (OR) med 95% konfidensintervall (CI) for todelte variabler og vektet gjennomsnittlig forskjell (WMD) med 95% CI på kontinuerlige variabler. Kjkvadrattest brukt for å teste den statistiske signifikans av heterogenitet, vesentlig signifikans ble satt til p < 0,10. I2 verdi < 25% = lav heterogenitet, 25-50% = moderat heterogenitet og > 50% = høy heterogenitet. Data som ikke var signifikant heterogen var kalkulert ved Mantel-Haenszel metode. Gjennomsnitt og standardavvik (SD) var brukt for å utføre metaanalyser. Det ble brukt OpenMEE programvare.		
Februar - mai 2017.			

Referanse: Montalti R, Berardi G, Laurent S, Sebastiani S, Ferdinande L, Libbrecht LJ, Smeets P, Brescia A, Rogiers X, de Hemptinne B, Geboes K, Troisi RI. Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis. EJSO 2014; 40:536-544.		Studiedesign: Kasus-kontroll	
		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å analysere onkologiske og kirurgiske langtidsutfall etter leverreseksjon for kolorektale levermetastaser.	<p>Populasjon Av totalt 293 leverreseksjoner av kolorektale levermetastaser utført ved Ghent Universitetssykehus i perioden 2005-2012, var 153 utført åpent og 140 laparoskopisk. Av disse var 57 laparoskopiske leverreseksjoner (kasus) matchet med 57 åpne leverreseksjoner (kontroll) i et 1:1 forhold, basert på antall metastaser (1, >1), tumorstørrelse (<5, ≥ 5 cm), lesjoners lokalisasjon (Strasbergs klassifikasjon), type hepatektomi (minor, major) og type reseksjon.</p> <p>Inklusjons- og eksklusjonskriterier Studien inkluderer kun pasienter som skulle opereres med hepatektomi for første gang. Eksklusjonskriterier er ekstrahepatisk sykdom. Lesjoner > 20 cm og/eller prosedyrer hvor kar-/galle-rekonstruksjon var påkrevd var ekskludert fra laparoskopisk kirurgi.</p> <p>Hovedeksponering: Leverreseksjon, åpen vs laparoskopisk</p> <p>Primære utfall Overlevelse (1-, 3- og 5 års), <u>tilbakefall</u> av tumor – type (lever, lever og annet eller annet) og anatomisk lokalisasjon (i reseksjonsflaten eller nyoppstått), <u>behandling</u> av eventuelt tilbakefall.</p> <p>Statistiske metoder Kontinuerlige variabler er angitt som gjennomsnitt og standardavvik (SD) eller median (med range) og er sammenlignet ved hjelp av Wilcoxon-Mann-Whitney test. Sammenligning av kategoriske variabler er gjort med kjiqvadrattest med Yates korreksjon eller Fishers. Overlevelse evaluert ved hjelp av Kaplan-Meier kurver og sammenlignet med log-rang test. Det var brukt IBM SPSS Statistics for Windows. Signifikans satt til p < 0,05.</p>	<p>Hovedfunn Etter median oppfølgingstid på 53,7 mnd. for åpen gruppe og 40,9 for laparoskopisk gruppe var 5 års overlevelsesrate hhv 65% og 60 % (p=0,36), og 5 års sykdomsfri overlevelse var hhv 38% og 29% (p=0,24).</p> <p>Flere pasienter i laparoskopisk gruppe med tilbakefall av kolorektal levermetastase fikk en tredje hepatektomi (80% vs 14,3%, p = 0,015).</p> <p>Bifunn – korttidsutfall Ingen forskjell i operasjonstid mellom gruppene. Blodtap, postoperative komplikasjoner og liggetid var signifikant mindre for den laparoskopiske gruppen (hhv p = 0,003, p =0,002, p = 0,005). Det var ingen signifikant forskjell i R1/R0 rate mellom gruppene.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Er formålet klart formulert?</u> Ja - <u>Er kasus-kontroll design egnet for formålet?</u> Ja - <u>Er kasus og kontrollene rekruttert på en «god» måte?</u> Ja. - <u>Diagnosen validert?</u> Ja - <u>Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?</u> Ja - <u>Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?</u> Alle pasienter var fulgt opp, men oppfølgingstiden var noe kortere for laparoskopisk gruppe grunnet eksponentiell økning i laparoskopisk aktivitet i perioden. - <u>Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</u> Ja - <u>Er “main exposure” validert?</u> De fleste studier favoriserer laparoskopisk reseksjon av kolorektale levermetastaser mtp. bedre korttidskomplikasjoner, kortere liggetid og sammenlignbart onkologisk resultat. - <u>Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»?</u> Ja - <u>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?</u> Ja - <u>Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene?</u> Ukjent - <u>Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht. hvem som var kasus/kontroll?</u> Ukjent - <u>Tror du på resultatene?</u> Ja - <u>Kan resultatene overføres til praksis?</u> Ja. Signifikant redusert blodtap, kortere liggetid, redusert morbiditet og sammenlignbare langtidsresultater støtter bruk av laparoskopisk teknikk fremfor åpen dersom mulig. - <u>Støtter litteraturen resultatene?</u> Ja. - <u>Har resultatene plausible biologiske forklaringer?</u> Ja - Styrke: Like grupper som sammenlignes. - Svakhet: det er ikke en prospektiv randomisert studie. Færre som følges opp i den laparoskopiske gruppen. Subjektiv vurdering av initial kirurgisk laparoskopisk tilnærming. «Intention-to treat»- tilnærming som kan minimere resultatene av ren laparoskopi.
Konklusjon			
Laparoskopisk leverreseksjon av kolorektale levermetastaser gir fordeler som redusert blodtap, morbiditet og liggetid. Det gir sammenlignbare onkologiske langtidsresultater som ved åpen reseksjon, og kan forbedre mulighet for ny reseksjon hos pasienter med tilbakefall.			
Land			
Belgia			
År data innsamling			
2005-2012			

Referanse: Fretland A.A, Dagenborg V.J, Bjørnelv GMW, Kazaryan A.M, Kristiansen R, Fagerland M.W, Hausken J, Tønnessen T.I, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S, Røsok B.I, Bjørnbeth B.A, Andersen M.H, Flatmark K, Aas E, Edwin B. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: the OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2008;267:199-207.			Studiedesign: RCT	
			Grade - kvalitet	Middels-høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Å utføre første RCT-studien som sammenligner åpen og laparoskopisk leverreseksjon.	Datagrunnlag og studiepopulasjon Deltakerne av studien ble rekruttert fra Oslo universitetssykehus. Pasienter med resektable levermetastaser fra kolorektal cancer (n = 280) ble tilfeldig tildelt behandling med laparoskopisk leverreseksjon (forsøksgruppe, n = 133) eller åpen leverreseksjon (kontrollgruppe, n = 147). Alle operasjonene utført eller veiledet av kirurg spesialisert i lever- galleveis- og pancreaskirurgi, og erfarne i operasjonsteknikken.	Hovedfunn <u>Primære utfall</u> Den postoperative komplikasjonsraten etter 30 dager (Accordion grad 2 eller høyere) var 19% i den laparoskopiske gruppen og 31% i den åpne gruppen med en differanse på 12 % (95% CI 1.67-21.8; P = 0,021). Ingen signifikant forskjell i mortalitet etter 90 dager mellom laparoskopisk (n = 0) og åpen (n = 1) gruppe. <u>Sekundære utfall</u> Den postoperative liggetiden i sykehus var kortere for pasientene med laparoskopisk kirurgi (53 versus 96 timer, p < 0,001). Det var ingen signifikante forskjeller i blodtap, operasjonstid, reseksjonsmarginer mellom gruppene. Totale kostnader var lik for begge gruppene. Pasientene med laparoskopisk kirurgi oppnådde 0,011 kvalitetsjusterte leveår (QUALY) sammenlignet med pasienter i gruppen med åpen kirurgi (p = 0,001)	Sjekkliste: - Er formålet klart formulert? Ja - Hvem er inkludert/ekskludert? Se under «materiale og metode». - Var gruppene like ved starten? Ja , (fremstilt i tabell 1) med unntak av at flere pasienter i laparoskopigruppen hadde tidligere gjennomgått leverreseksjon. - Randomiseringsprosedyre? Ja . Randomisert på en tilfredsstillende måte i forholdet 1:1 ved bruk av en programvare laget spesielt for denne studien. - Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei/delvis . Hverken kirurg eller pasienter var blindet, da dette ville vært problematisk i en kirurgisk setting. Pasienten fikk informasjon om prosedyretype på operasjonsdagen. Den som registrerte og graderte komplikasjoner (primære utfall) var blindet, noe som er med på å redusere målebias. - Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Delvis . Helsepersonell var ikke blindet, noe som kan ha medført behandlingsbias. Det var laget en streng «fast-track» protokoll for perioperativ omsorg for å kompensere for dette. - Primære endepunktet – validert? Ja - Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja - Hva er resultatene? <u>Presisjon?</u> CI 95%, p-verdi satt til < 0,05. Se forøvrig under «resultater». - Kan resultatene overføres til praksis? Delvis . Populasjonen er tilstrekkelig lik populasjonen dokumentasjonen skal anvendes på. Studien er imidlertid å regne som et «ekspert-forsøk», og resultater er kanskje bare overførbare til andre høyvolum-sykehus med mye laparoskopisk erfaring. Fordi det er en enkeltcenterstudie kan ekstern validitet være begrenset. - Ble alle utfallsmål vurdert? Ja - Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja . Laparoskopisk utstyr kan være kostbart, men laparoskopisk leverreseksjon var funnet å være like kostnadseffektivt som åpen, og med høyere kvalitetsjusterte leveår enn åpen. - Annen litteratur som styrker resultatene? Ja - Styrke: Randomisert. Eneste RCT som sammenligner åpen og laparoskopisk leverkirurgi. Enkelt-senter design tillater høy grad av standardisering (diagnostikk, pasientsелеksjon, operasjonsteknikk og postoperativ behandling). - Svakhet: Ikke dobbelt-blinding. Marginen for statistisk signifikans er lav, og det primære endepunktet ville miste signifikans dersom de hadde funnet 3 færre komplikasjoner i åpen-gruppen. Ingen standardiserte retningslinjer for veiing av kirurgiske svamper (kan ha underestimert perioperativt blodtap, særlig i åpenkirurgi gruppe). Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja	
Konklusjon				
Laparoskopisk leverreseksjon hadde signifikant lavere postoperativ komplikasjonsrate, har sammenlignbare reseksjonsmarginer og er kostnadseffektivt sammenlignet med åpen leverreseksjon.	Inklusjonskriterier Kolorektale levermetastaser med mulighet for parenchymsparende leverreseksjon (reseksjon av ≤ 3 påfølgende leversegmenter). Pasienter med behov for flere reseksjoner, med tilbakefall etter tidligere leverreseksjon og pasienter med resektable metastaser i lunger eller binyrene var også inkludert.			
Land				
Norge				
År data innsamling	Eksklusjonskriterier Pasienter med andre ekstrahepatiske kolorektale metastaser. Pasienter med planlagt samtidig ablasjon, kar-/gallerekonstruksjon eller reseksjon av primærtumor.			
Februar 2012-januar 2016.	Utfall (outcome) Primære utfallsparemetre var postoperative komplikasjoner innen 30 dager (i henhold til Accordion grad 2 eller høyere). Sekundære utfallsparemetre var kostnadseffektivitet, liggetid, blodtap, operasjonstid og reseksjonsmarginer.			
	Statistiske metoder Fisher Mid-P test og 2-utvalgs T-test ble brukt for å sammenligne utfall mellom gruppene. Kategorisk data presentert som totalt antall og prosenter. Numeriske variabler angitt som gjennomsnitt med standardavvik (dersom normalfordelt) eller median med range. Det ble brukt Stata Statistical Software.	Bifunn – andre viktige endepunkter Ingen		

Referanse: Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, Primrose J, Abu Hilal M Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. BJS 2016;103:1504-1512.		Studiedesign: Kohortstudie	
		Grade - kvalitet	Middels-høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne kirurgiske og onkologiske utfall for pasienter med kolorektale levermetastaser som opereres med åpen eller laparoskopisk leverreseksjon.	<p>Populasjon: En prospektivt samlet database med pasienter operert for kolorektale levermetastaser i perioden 2004 til 2015 ved Southampton University Hospital var gjennomgått. Totalt 367 pasienter var operert i perioden, hvorav 176 var laparoskopisk og 191 åpen. Etter eksklusjonskriterier var anvendt, ble kohorten delt inn i åpen og laparoskopisk leverreseksjon, og gruppene ble matchet med «propensity score matching» (PSM) for å minimere seleksjonsbias. Etter matching var det 133 pasienter i hver gruppe. Analyser av kirurgisk og onkologiske utfall ble sammenlignet før og etter matching.</p> <p>Inklusjons- og eksklusjonskriterier Leverreseksjoner utført på kolorektale levermetastaser i perioden er inkludert. Eksklusjonskriterier: Tilstedeværende av samtidig ekstrahepatisk levermetastase, samtidig kolorektal reseksjon av primærsvulst, intraoperativ- eller postoperativ ablasjon og tottrinns hepatektomi.</p> <p>Hovedutfall Perioperative (operasjonstid, blodtap, bruk av Pringles manøver, liggetid), postoperative (komplikasjoner og morbiditet innen 90 dager), <u>reseksjonsmargin</u> (R0/fri eller R1/ufri), 1-, 3- og 5 års <u>overlevelse</u> (totalt, fri for tilbakefall og sykdomsfri).</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Alder, ASA, andel og størrelse på lesjoner, lokalisasjon av tumor, omfang og antall reseksjoner, fase av kirurgisk erfaring, lokalisasjon og lymfeknute-status på primærtumor, perioperativ kjemoterapi, unilobær eller bilobær sykdom, synkron eller metakron sykdom.</p> <p>Statistiske metoder Det ble brukt SPSS. Kontinuerlige variabler er angitt som median (med range) grunnet skjevfordelt distribusjon. For å sammenligne kontinuerlige og kategoriske variabler er Mann-Whitney U test og Fisher test brukt før matching, og Wilcoxon signed rank test og McNemars test er brukt etter matching. Kaplan-Meier er brukt for å plote overlevelseskurver. For sammenligning av overlevelse før matching er Mantel-Cox test og Cox proporsjonale hazard modell brukt, mens det etter match bare er brukt sistnevnte. Hazard ratio (HR) er uttrykket med 95% CI, og statistisk signifikans er satt til $p < 0,05$.</p>	<p>Hovedfunn Ved analysene før matching hadde pasienter i laparoskopisk gruppe lengre total overlevelse og høyere R0 rate enn åpen gruppe (hhv $p = 0,047$ og $p = 0,030$).</p> <p>Disse resultatene ble ikke bekreftet etter matching, og det ble funnet lik total overlevelse (median 55,2 versus 65,3 mnd) og R0 rate (92,5% versus 86,5%, $p = 0,186$) mellom gruppene.</p> <p>Lengre varighet på operasjon, mindre blodtap og morbiditet, samt kortere liggetid var funnet for laparoskopisk leverreseksjon etter matching.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Formålet klart formulert?</u> Ja - <u>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</u> Ja - <u>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</u> Ja - <u>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</u> Ja - <u>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</u> Ja - <u>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet?</u> Ukjent - <u>Var studien prospektiv?</u> Delvis. Retrospektiv studie som bruke en prospektiv database. - <u>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</u> Ja - <u>Er det utført frafallsanalyser?</u> Nei - <u>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</u> Ja - <u>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</u> Ja - <u>Tror du på resultatene?</u> Ja - <u>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</u> Ja - <u>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</u> Ja - <u>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</u> Støtter og favoriserer en laparoskopisk tilnærming ved reseksjon av kolorektale levermetastaser. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Styrke: viktige konfunderende faktorer, samt faktorer som påvirker langtidsutfall, er tatt hensyn til. Stor andel pasienter med major og minor hepatektomier i begge grupper, noe som gir en normalfordelt populasjon lik den man møter i daglig klinisk praksis. - Svakhet: manglende evne til å redegjøre for ukjente konfunderende faktorer som kunne hatt betydelig innvirkning på pasientens utfall (behov for RCT-studier for å gi svar på dette)
Konklusjon			
Laparoskopisk leverreseksjon av kolorektale metastaser gir mindre blodtap, morbiditet og postoperativ sammenlignet med åpen reseksjon. R0-rate og langtidsutfall er lik for begge grupper.			
Land			
Storbritannia			
År data innsamling			
August 2004 – april 2015			

Referanse: de' Angelis N, Eshkenazy R, Brunetti F, Valente R, Costa M, Disabato M, Salloum C, Compagnon P, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Single-Center Study with Propensity Score Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2015;25:12-20.		Studiedesign: Kohortstudie	
		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne onkologiske langtidsutfall mellom laparoskopisk og åpen leverreseksjon av kolorektale levermetastaser.	<p>Populasjon En prospektivt samlet database med pasienter operert for kolorektale levermetastaser i perioden 2000 til 2013 ved Henri Mondor Hospital var gjennomgått. 339 av totalt 483 opererte i perioden møtte inklusjonskriteriene, hvorav 52 var operert laparoskopisk og 287 åpent. «Propensity score matching» (PSM) av gruppene var anvendt i et 1:1 forhold for å minimere seleksjonsbias, og etter PSM stod man igjen med 52 åpne og 52 laparoskopiske leverreseksjoner. Analyser av operative utfall, postoperative utfall og overlevelse er sammenlignet mellom gruppene.</p> <p>Inklusjonskriterier Alle leverreseksjoner for kolorektale levermetastaser i studieperioden, utført i én enkelt prosedyre.</p> <p>Eksklusjonskriterier Ekstrahepatiske metastaser. Re-reseksjoner for tilbakefall av levermetastaser. Kombinert kolektomi eller proktektomi. Totrinns hepatektomi. Pasienter med behov for preoperativ portveneembolisering.</p> <p>Hovedutfall Postoperative og onkologiske utfall inkluderte: komplikasjoner (Clavien-Dindo), liggetid, tilbakefall av tumor og 1-, 3- og 5 års overlevelse (totalt, sykdomsfri og fri for tilbakefall).</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, BMI, ASA-score, primærtumors lokalisasjon, operasjonsår. Presentasjon, lokalisasjon, størrelse og antall kolorektale levermetastaser.</p> <p>Statistiske metoder Det ble brukt SPSS. Kjikvadrattest eller Fischer test er brukt for å sammenligne kategoriske variabler mellom laparoskopisk og åpen gruppe. T-test eller Mann-Whitney U test er brukt for å sammenligne kontinuerlige variabler, uttrykt som gjennomsnitt (SD) eller median (med range). Kaplan-Meier brukt for analyse av overlevelsesrater, mens Mantel-Cox er brukt for å sammenligne overlevelseskurver. Statistisk signifikans satt til $p < 0,05$.</p>	<p>Hovedfunn Laparoskopisk og åpen leverreseksjon har lik total og sykdomsfri langtidsoverlevelse. 3- og 5 års overlevelse var hhv 83% og 76% for laparoskopisk leverreseksjon og 87% og 62% for åpen ($p = 0,51$). 3- og 5 års sykdomsfri overlevelse var hhv 28% og 21% for laparoskopisk leverreseksjon og 31% og 21% for åpen ($p = 0,71$).</p> <p>Bifunn De to kirurgiske tilnærmingene hadde lik postoperativ morbiditet og mortalitet. Laparoskopisk reseksjon var assosiert med signifikant mindre blodtap, mindre behov for avklemming av leverhilus og kortere liggetid.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Formålet klart formulert?</u> Ja - <u>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/ befolkningsgruppe?</u> Ja - <u>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</u> Ja etter matching - <u>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</u> Ja - <u>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</u> Ja - <u>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet?</u> Ukjent - <u>Var studien prospektiv?</u> Delvis. Retrospektiv studie som bruke en prospektiv database. - <u>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</u> Ja - <u>Er det utført frafallsanalyser?</u> Ingen pasienter "lost to follow-up" - <u>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</u> Ja - <u>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</u> Ja - <u>Tror du på resultatene?</u> Ja - <u>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</u> Ja. - <u>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</u> Ja - <u>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</u> God langtidsoverlevelse og postoperative fordeler støtter og favoriserer en laparoskopisk tilnærming ved reseksjon av egnede kolorektale levermetastaser. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Styrke: Relativt stor pasientgruppe operert laparoskopisk innen samme kirurgiske enhet, fulgt opp over en lengre periode. Bruk av PSM for sammenligning av grupper reduserer konfunderende faktorer. ITT-analyse. Prospektiv database. - Svakhet: Ikke randomisert. Alle reseksjonene er utført av erfarne kirurger, noe som kan påvirke ekstern validitet. Ikke populasjonsbasert studie.
Konklusjon			
Laparoskopisk teknikk ved reseksjon av kolorektale levermetastaser gir sammenlignbare onkologiske resultater som ved åpen teknikk, og har ekstra fordel i raskere tilfriskning.			
Land			
Frankrike			
År data innsamling			
2000-2013			