

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

Lebertransplantation bei Hepatozellulärem Karzinom  
am Universitätsklinikum Tübingen:  
Eine retrospektive Studie über 75 Patienten

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Buob, Sabrina Mirjam Valentina

2018

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Nadalin

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 27.02.2018

Für meine Eltern Dr. Rolf und Christel Buob

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.3 Präventionsempfehlungen der S3-Leitlinie .....	5
1.4 HCC in nicht zirrhotischen Lebern .....	6
1.5 Klinik und Früherkennung .....	7
1.6 Diagnostik .....	8
1.7 Staging .....	9
1.8 Grading .....	13
1.9 Aktuelle Marker der Tumorbilogie von HCC .....	14
1.9.1 Biologische Marker .....	14
1.9.2 PET-CT .....	15
1.9.3 Differenzierungsgrad .....	15
1.9.4 Antwort auf die Therapie (sog. „Response to bridging“) ..	16
1.10.1 Resektion .....	17
1.10.2 Ablative Therapie .....	18
1.10.3 Systemische Therapien .....	21
1.11 Lebertransplantation .....	22
1.11.1 Die Spielregeln der Lebertransplantation in Deutschland und in der Eurotransplant Region .....	22
1.11.2 Selektionskriterien .....	24
1.11.3 Leberlebendspende .....	26
1.11.4 Aktuelle Ergebnisse nach LT für HCC .....	28
2. Ziel dieser Doktorarbeit .....	29
3. Material und Methoden .....	30

3.1	Wie kommt es zu einer Transplantation am UKT Tübingen? Von der Indikationsstellung bis zur Nachsorge .....	30
3.2	Datenerfassung .....	31
3.3	Bestimmung der Endpunkte Überleben und Rezidive .....	36
3.4	Auswertung und Statistische Analyse.....	36
4.	Ergebnisse.....	38
4.1	Patientenkollektiv.....	38
4.1.1	Alter .....	38
4.1.2	Geschlecht.....	39
4.1.3	BMI .....	39
4.1.4	Zugrunde liegende Lebererkrankung .....	40
4.1.5	Tumorstadium bei Listung.....	41
4.1.6	MELD-Werte bei Listung und Transplantation .....	41
4.1.7	Child Pugh Werte.....	42
4.1.8	Wartezeit.....	42
4.2	Bridging Verfahren.....	44
4.3	Alphafetoprotein.....	44
4.4	Organallokation.....	44
4.5	Technische Aspekte .....	45
4.6	Histologie Daten .....	47
4.6.1	Milano-Kriterien.....	47
4.6.2	Antwort auf die Therapie.....	47
4.6.3	Makroskopie der explantierten Leber.....	48
4.6.4	UICC-Klassifikation .....	48
4.6.5	TNM-Klassifikation.....	48
4.6.6	Grading .....	48
4.6.7	Tumorinfiltration .....	49
4.6.8	Reklassifizierung der BCLC-Kriterien.....	49
4.7	Immunsuppression .....	51
4.8	Spenderdaten .....	51
4.9	Follow-Up.....	53

4.9.1	Überlebensraten und Todesursachen.....	53
4.9.3	Transplantat-Verlust.....	56
4.9.4	Überleben und Rezidive in Abhängigkeit verschiedener Parameter (siehe Tabelle 10).....	58
5.	Diskussion .....	93
5.1	Todesfälle und Rezidive .....	94
5.2	Transplantat Verlust.....	95
5.3	Patientenauswahlkriterien.....	96
5.4	Welche Patienten mit HCC profitieren von einer Lebertransplantation? .....	100
5.5	Marker der Tumorbiologie.....	103
5.6	Allokation der Spenderorgane .....	105
5.7	Organallokation.....	106
5.8	Behandlung der Patienten auf der Warteliste .....	109
5.9	Sensitivität in der präoperativen Bildgebung.....	112
5.10	Immunsuppression.....	113
6.	Zusammenfassung .....	115
7.	Literaturverzeichnis.....	118
8.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	
9.	Danksagung	

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die TNM-Stadien beim Hepatozellulären Karzinom .....	12
Tabelle 2: TNM mit entsprechenden UICC-Stadien beim Hepatozellulären Karzinom .....	12
Tabelle 3: Tumoreinteilung Milano-, USFC-, und Upto7-Kriterien .....	35
Tabelle 4: Übersicht Patientenkollektiv .....	43
Tabelle 5: Übersicht Bridging, AFP, Organallokation, KIZ.....	46
Tabelle 6: Histopathologische Daten.....	50
Tabelle 7: Übersicht Todesursachen.....	54
Tabelle 8: Übersicht Rezidiv.....	56
Tabelle 9: Übersicht Transplantatversagen.....	57
Tabelle 10: Overall Survival und Recurrence free Survival .....	91

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei tumorverdächtigen Leberherden .....	9
Abbildung 2: BLCL Staging System .....	13
Abbildung 3: Entwicklung der DDLT und LDLT im Eurotransplant Gebiet zwischen 1991 und 2013 .....	28
Abbildung 4: Verteilung Altersgruppen im Patientenkollektiv .....	38
Abbildung 5: Verteilung M:W im Patientenkollektiv .....	39
Abbildung 6: Verteilung Gewichtsklassen im Patientenkollektiv.....	40
Abbildung 7: Zugrunde liegende Lebererkrankungen .....	40
Abbildung 8: Unterteilung der Patienten nach der Child Pugh Klassifikation ....	42
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Mean Follow Up von 50 Monaten .....	56
Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit von Altersgruppen größer/kleiner als 60 Jahre .....	59
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Altersgruppen unter/über 60 Jahre .....	59
Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse.....	60
Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse .....	61
Abbildung 15: Überleben in Abhängigkeit von der Wartezeit .....	62
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Wartezeit.....	62
Abbildung 18: Überleben in Abhängigkeit von der Art des Bridging Verfahrens	64
Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der TACE Anwendungen.....	65
Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben abhängig von der Anwendung eines Bridging Verfahrens.....	65
Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Art des Bridging Verfahrens.....	66

Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der einmaligen/mehrmaligen TACE Anwendung .....	66
Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit vom Lab-MELD am Transplantationstag .....	67
Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom LabMELD am Transplantationstag .....	68
Abbildung 25: Überleben in Abhängigkeit vom NaMELD .....	69
Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom NaMELD.....	69
Abbildung 27: Überleben in Abhängigkeit vom Standard Exceptional MELD....	70
Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom SE MELD .....	71
Abbildung 29: Überleben in Abhängigkeit vom Match MELD .....	72
Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Match MELD .....	72
Abbildung 31: Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert am Transplantationstag .....	73
Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert am Transplantationstag .....	74
Abbildung 33: Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Untersuchung innerhalb/außerhalb der Milano Kriterien .....	75
Abbildung 34: Rezidivfreies Überleben innerhalb/außerhalb der Milano Kriter	75
Abbildung 35: Überleben in Abhängigkeit der Einstufung innerhalb/außerhalb USFC-Kriterien .....	76
Abbildung 36: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von innerhalb/außerhalb USFC-Kriterien .....	77
Abbildung 37: Überleben in Abhängigkeit der Tatsache dass sie außerhalb der Milano aber innerhal der USFC-Kriterien liegen .....	77
Abbildung 38: Überleben in Abhängigkeit von Up to Seven Kriterien.....	79
Abbildung 39: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Up to Seven Kriterien .....	79
Abbildung 40: Überleben in Abhängigkeit der BCLC Kriterien .....	80
Abbildung 41: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von den BCLC Kriterien .....	81

Abbildung 42: Überleben in Abhängigkeit vom Grading.....	82
Abbildung 43: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading .....	82
Abbildung 44: Überleben in Abhängigkeit von Response to bridging.....	83
Abbildung 45: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Response to bridging .....	84
Abbildung 46: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten ...	85
Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten .....	85
Abbildung 48: Überleben in Abhängigkeit vom Organangebot.....	86
Abbildung 49: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Organangebot ....	86
Abbildung 50: Überleben in Abhängigkeit von der Immunsuppression .....	87
Abbildung 51: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Immunsuppression .....	87
Abbildung 52: Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index .....	88
Abbildung 53: Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index von Eurotransplant.....	89
Abbildung 54: Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index .	89
Abbildung 55: Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom ET-Donor Risk Index .....	90
Abbildung 56: Staging und Allokation für HCC innerhalb der Möglichkeit der Lebertransplantation.....	102

## Abkürzungsverzeichnis

ALD	Alkoholische Lebererkrankung
AFP	Alphafetoprotein
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BCLC	Barcelona Clinic Liver Classification
CE-CT	Contrast Enhanced Computer Tomography
CE-MRT	Contrast Enhanced Magnetresonanztomographie
CE-US	Contrast Enhanced Ultrasound
CLF	Chronisches Leberversagen
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program Score
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CT	Computertomographie
DAA	Direct Acting Antiviral Agents
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DCP	Desgammacarboxyprothrombin
GVHD	Graft versus Host Disease
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	human immunodeficiency virus
HU	High Urgency

ICU	Intensivstation
INR	International Normalized Ratio
LDLT	Living Donor Liver Transplantation
LLS	Leberlebendspende
LT	Lebertransplantation
MELD	Model for End Stage Liver Disease
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
mTor	mammalian Target of Rapamycin
NAFL	Nicht alkoholische Fettleber
NAFLD	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NAS	NAFLD activity score
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
NLR	Neutrophile to Lymphocyt Ratio
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
PET	Positronenemissionstomographie
PHLF	Postoperatives Leberversagen
PLR	Platlet to Lymphocyt Ratio
PNI	Prognostic nutritoneal Index
RFA	Radiofrequenzablation
SE-MELD	Standard Exceptionell Meld
SIRT	Selektive interne Radiotherapie

T	Transplantable
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UCSF	University of California San Francisco
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultrasound

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt weltweit die fünft häufigste Tumorart dar und führt zu 500,000 Todesfällen jährlich. Es wird meist erst spät in seinem Krankheitsverlauf diagnostiziert und die Überlebensdauer beträgt, ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, unter 2 Jahre [80]. Aufgrund seiner schlechten Prognose ist das HCC die dritthäufigste Todesursache durch Krebs [85]. Das weltweite Auftreten des Tumors zeigt eine klare geographische Verteilung. In Asien und Afrika ist er mit 50-150 Fällen pro 100.000 Einwohner sehr stark vertreten, während in Europa und Nordamerika die Zahl bei unter 10 Fällen pro 100.000 Einwohnern liegt, jedoch mit ansteigender Tendenz weltweit [12].

Das Auftreten eines HCCs betrifft Männer häufiger als Frauen und steigt mit dem Alter an, was wahrscheinlich mit der Dauer der zugrunde liegenden Erkrankung korreliert. Des Weiteren ist die Altersverteilung weltweit unterschiedlich. In den unterentwickelten Ländern sind häufig Personen unter 45 Jahren betroffen, während in den Industrieländern die Diagnose am häufigsten bei den 45 bis 70 Jährigen gestellt wird [96].

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCCs ist eine zirrhotische Leber, da sich 70-90% der Karzinome in zirrhotisch umgebauten Lebern entwickeln [12]. Trotz der verbesserten Früherkennungsmaßnahmen, konnte bislang die Überlebensrate nicht nachhaltig verbessert werden. Dies liegt zum Einen an dem fortgeschrittenen Stadium des Tumors bei der Diagnosestellung, und zum Anderen an den begrenzten Therapieoptionen liegt [12].

## 1.2 Ätiologie

Die Hauptursache für die Entstehung eines HCCs ist die Leberzirrhose als Endstufe einer chronischen Lebererkrankung. Die Zirrhose entsteht auf dem Boden von Umbauvorgängen durch Leberzellnekrosen und Bindegewebsveränderungen in der Leber. Dabei kann die Leberzirrhose durch verschiedene Ursachen wie HBV, HCV, Alkohol, NASH und Hämochromatose entstehen.

Die viralen Hepatitiden stellen weltweit die Hauptursache für die Entwicklung einer Zirrhose und daher auch für die Entwicklung eines HCCs dar. Laut Schätzungen sind das HBV und das HCV für 50-80% der HCCs weltweit verantwortlich [11]. Meta-Analysen haben dabei gezeigt, dass das Risiko an einem HCC zu erkranken, 15-20 mal höher ist bei HBV infizierten Personen als bei Patienten ohne Virusinfektion [35]. Dabei stellt der HBV die häufigste Ursache dar, was sich in der geographischen Variabilität des Auftretens von HCCs widerspiegelt. In Ländern wie Asien und Afrika, mit einer großen Anzahl an Personen mit Hepatozellulären Karzinom, ist der HBV weit verbreitet. In den westlichen Ländern, wie Nordamerika und Westeuropa, stellt hingegen das chronische HCV die Hauptursache dar, wobei das Risiko am höchsten ist, wenn gleichzeitig eine Leberzirrhose vorliegt [76].

Der Hepatitis B Virus ist ein karzinogener Virus, welcher perinatal, parenteral oder sexuell übertragen werden kann. In Asien und Afrika ist der Übertragungsweg hauptsächlich perinatal oder frühkindlich, wohingegen in Europa und Nordamerika die Ansteckung meist erst im Erwachsenenalter durch sexuellen Kontakt oder intravenösen Drogenabusus erfolgt [28]. Das Alter bei der Ansteckung mit dem HBV korreliert mit dem Auftreten eines HCCs, welches in den Entwicklungsländern bereits eine Dekade früher diagnostiziert wird [76]. Bei HBV infizierten Personen kann es auch ohne eine zirrhotische Leber zu der Entstehung eines HCCs kommen, der größte Anteil am HCC entwickelt sich aber in einer zirrhotischen Leber [117].

Jährlich entwickeln 0,5-0,8% der Patienten, die an einer chronischen Hepatitis B Infektion erkrankt sind, ein HCC, sowie 1,4-2,5% derjenigen, die bereits an einer HBV bedingten Leberzirrhose leiden [22]. Inwiefern die Behandlung einer chronischen Hepatitis B mit einer antiviralen Therapie die Entstehung eines HCC beeinflusst, kann durch die bislang durchgeführten Studien nicht ausreichend geklärt werden [18].

Der Hepatitis C Virus wird parenteral übertragen und entwickelt sich bei 80% zu einer chronischen Erkrankung. Dabei stellt der HCV in Nordamerika und Europa die Hauptursache für die Entstehung eines HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose dar [28]. Auch das Auftreten von HCV unterliegt einer geographischen Variabilität. In Nordamerika, Europa und Australien ist das Vorkommen im Vergleich zu Afrika und Asien gering [103]. Weltweit ist die Anzahl der erkrankten Personen in Ägypten am höchsten [50].

Weitere Studien haben ergeben, dass Patienten, die sowohl an Hepatitis B als auch an Hepatitis C erkrankt sind, ein höheres Risiko für ein HCC haben als Patienten, die an HBV oder HCV allein erkrankt sind [27]. Eine Co-Infektion mit HIV und Hepatitis B oder C erhöht das Risiko einer Lebererkrankung und daher auch das Risiko eines HCCs [87].

Der HCV war in den letzten 20 Jahren die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation in Nordamerika und Westeuropa [2]. Seit der Entdeckung und Einführung von antiviralen Medikamenten gegen HCV, kann, zumindest in der Theorie, das Vorkommen von HCV und dessen Komplikationen gesenkt werden. In verschiedenen Multicenter Studien wurden Heilungsraten von bis zu 90% beschrieben [59]. Bei Betrachtung der Wartelisten und Lebertransplantationen sinkt der Anteil der HCV-Infektionen bei chronischem Leberversagen (CLF), bleibt allerdings hinsichtlich des HCCs konstant. Dies verdeutlicht, dass der Effekt von weniger HCV Infektionen erst verzögert bei dem Auftreten von HCCs zum Vorschein kommt. Die Anzahl der gelisteten und transplantierten Patienten aufgrund NASH und ALD nehmen deutlich zu [44].

Die alkoholische Steatohepatitis (ASH) und die Hämochromatose stellen weitere bedeutenden Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose und in dessen Folge für das Auftreten eines Hepatozellulären Karzinoms dar.

In den letzten Jahren hat die Anzahl der Menschen mit Fettleibigkeit erheblich zugenommen, neben metabolischen und kardiovaskulären Problemen ist Fettleibigkeit ein Risikofaktor für Krebs, insbesondere in den gastrointestinalen Bereichen wie Pankreas und Leber [24]. Als Folge der Fettleibigkeit kann eine Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung (NAFLD) entstehen, welche die Nicht Alkoholische Steatohepatitis (NASH) und die Nicht Alkoholische Fettleber (NAFL) beinhaltet. Die NAFLD kann bei 94% der Fettleibigen mit einem BMI>30 nachgewiesen werden, 25% davon leiden an NASH [3]. NASH stellt dabei einen Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose und eines HCCs dar. In einer Studie mit 137 Patienten mit NASH lag das Auftreten eines HCCs nach 5 Jahren bei 8% [49]. Ausgehend von einer Steatohepatitis kann, sowohl mit als auch ohne Zirrhose, ein HCC entstehen [4]. Ein HCC aufgrund einer NASH ohne Zirrhose wird meist erst spät durch Symptome und besonders große Tumoren entdeckt, was die Optionen für eine kurative Therapie stark einschränkt [68]. Ebenso ist die genaue Karzinogenese eines HCC bei Abwesenheit einer Zirrhose noch nicht ausreichend geklärt [110].

In einer großen Studie aus 3 verschiedenen Datenbanken in Amerika wurden die Veränderungen hinsichtlich der Ursachen für Lebererkrankungen genauer untersucht. Dabei wurde erkenntlich, dass der prozentuelle Anteile derjenigen, die aufgrund einer HCV oder ALD (alcoholic liver disease) an einer Leberzirrhose bzw. HCC erkrankten deutlich abnahm, wohingegen NASH als Ursache für Zirrhose bzw. HCC anstieg. Diejenigen Patienten die neu auf der Warteliste für eine Lebertransplantation gelistet wurden oder eine Lebertransplantation erhielten, hatten deutlich weniger HCV Infektionen, allerdings konnte ein Ansteigen der NASH und ALD erkannt werden. Bei denjenigen Patienten, die aufgrund eines HCCs gelistet oder transplantiert

wurden, gab es keine Veränderungen in der Verteilung von HCV, NASH und ALD [44].

### 1.3 Präventionsempfehlungen der S3-Leitlinie

Die S3-Leitlinien der Onkologie bezüglich des HCC empfehlen einige primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen [46].

Zu den primären Präventionsmaßnahmen gehört die Hepatitis-B-Impfung, welche in Deutschland, nach den Richtlinien des Robert-Koch-Institutes, bei Kindern und Jugendlichen sowie Risikogruppen durchgeführt werden soll [33].

Des Weiteren ist bekannt, dass Alkoholkonsum den Krankheitsverlauf von Lebererkrankungen und damit das HCC Risiko erhöht. Es sollte daher bei allen Lebererkrankungen, unabhängig von dessen Ursache, eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden. Diese ist insbesondere wichtig, um geplante Therapieoptionen nicht einzuschränken, beispielsweise ist eine Lebertransplantation frühesten nach 6 monatiger Alkoholabstinenz möglich [81]. Ein guter Ansatz zur Behandlung einer NASH ist die Gewichtsreduktion der Patienten [26]. Diese kann entweder durch Veränderungen des Lebensstils oder chirurgisch erreicht werden. In einer Studie aus Havanna/Kuba wurde eine Beeinflussung der Histologie der Leber von Patienten mit NASH, die eine Anpassung ihres Lebensstils durch Gewichtsreduktion über 12 Monate durchführten, nachgewiesen. Dabei wurden die besten Ergebnisse bei denjenigen Patienten nachgewiesen, die ihr Gewicht um mehr als 10% ihres Ursprungsgewicht reduzierten [112].

Zur Sekundärprävention sollte bei Patienten mit Virushepatiden eine antivirale Therapie durchgeführt werden. Dabei ist das Therapieziel bei der HBV-Erkrankung die dauerhafte Unterdrückung der HBV-DNA und bei der HCV-Erkrankung die Ausscheidung des Virus. Die heutzutage erfolgreiche antivirale Therapie führt immer mehr dazu, dass kaum noch HCV Erkrankungen zu einer Leberzirrhose und in dessen Folge zu einem HCC führen [69]. Die Therapie des

HCV mit Hilfe der sogenannten „direct acting antiviral Agents“ (DAA) kann sowohl vor als auch nach der Lebertransplantation angewandt werden. Die Anwendung präoperativ ist assoziiert mit nahezu keiner Reinfektion nach der Transplantation. Des Weiteren kann, in manchen Fällen, der Zustand der Patienten so weit verbessert werden, dass diese Patienten keine Transplantation mehr benötigen und von der Warteliste gestrichen werden können. Die Anwendung postoperativ kann entweder direkt nach der Transplantation erfolgen oder bei einer HCV Reinfektion. Durch die Möglichkeit der postoperativen Behandlung kommen auch HCV positive Spender infrage und dies führt wiederum zu einer Erweiterung des Spenderpools. Bei der postoperativen Anwendung müssen mögliche Wechselwirkungen der DAAs mit der Immunsuppression berücksichtigt werden [9].

#### 1.4 HCC in nicht zirrhotischen Lebern

Eine besondere Gruppe der Leberzelltumore ist das HCC in nicht zirrhotischen Lebern, was nur zur Vollständigkeit hier aufgeführt wird und nicht Thema der Dissertation ist. Das Risiko an einem HCC zu erkranken kann auch ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose erhöht sein. Die HBV-Infektion stellt eines dieser Risiken dar, wobei der wichtigste Risikofaktor die Höhe der HBV-DNA im Serum ist. Auch Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung, einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) oder Alpha1-Antitrypsin-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC in einer nicht zirrhotischen Leber. Laut den S3-Leitlinien sollen heptozelluläre Karzinome in nicht zirrhotischen Lebern, sofern möglich, reseziert werden. Dabei liegt die 5-Jahres-Überlebensrate meist nur bei 40-60%, was auf deren aggressiveres biologisches Verhalten von HCCs in nicht zirrhotischen Lebern zurück zu führen ist.

## 1.5 Klinik und Früherkennung

Aufgrund der hohen Kompensationsfähigkeit von zerstörtem Lebergewebe und der möglichen Regeneration der Hepatozyten, bleibt das HCC meist lange unerkannt und wird erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt [20]. Patienten, die an einem HCC erkrankt sind, zeigen in der Regel keine spezifischen Symptome, gegebenenfalls kann die B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber oder ungewollten Gewichtsverlust bemerkt werden. Bei einer Größenzunahme der Leber kann es zu Oberbauchschmerzen aufgrund eines Kapsel-Dehnungsschmerzes kommen. Karzinome, die erst durch das Auftreten von Symptomen erkannt werden, haben eine sehr schlechte Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 0-10% [64]. Sofern ein HCC im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen detektiert wird, sind die 5-Jahres-Überlebensraten mit über 50% deutlich besser [19]. Bei Patienten die bereits an einer Lebererkrankung leiden, kann durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ein HCC bereits im frühen Stadium erkannt werden und durch kurative Maßnahmen behandelt werden. Die Zeit von einer nicht detektierbaren Läsion bis zu einem Karzinom von 2 cm Größe liegt zwischen 4-12 Monaten, daher sollten die Überwachungsintervalle bei einer Leberzirrhose nicht länger als 6 Monate betragen [5].

Die S3-Leitlinien der Onkologie haben eine Empfehlung zur Früherkennung eines HCC vorgeschlagen. Diese sieht vor, dass bei Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis halbjährliche sonographische Kontrolluntersuchungen der Leber, mit guten Geräten und erfahrenen Behandlern, durchgeführt werden sollte, sofern diese von einer Früherkennung profitieren. Diese halbjährliche Untersuchung kann durch die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins weiter ausgebaut werden. Dies wird allerdings von den Leitlinien nicht ausdrücklich empfohlen [46].

## 1.6 Diagnostik

Es gibt verschiedene Verfahren um die Diagnose eines Hepatozellulären Karzinoms zu stellen. Die Diagnosestellung beruht dabei auf dem bildgebenden „Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens“ [60], welcher durch ein dynamisches und kontrastmittelverstärktes CT (CE-CT), MRT (CE-MRT) oder Ultraschall (CE-US) erbracht werden kann. Das typische Perfusionsmuster zeigt in der frühen Phase ein schnelles Auswaschen des Kontrastmittels, was dazu führt, dass der Tumor weniger Kontrast zeigt als das angrenzende Leberparenchym [56].

Die Diagnosestellung eines HCC wurde bis zum Jahr 2000 über eine Tumorbiopsie gestellt. Dieses Vorgehen war jedoch aufgrund der Lokalisation sowie des Komplikationsrisikos, wie Blutungen oder Stichkanalmetastasen, limitiert [101]. Des Weiteren war die Unterscheidung zwischen stark dysplastischen Knoten und frühen HCC sehr komplex. Heutzutage wird die Tumorbiopsie wieder häufiger verwendet um die Tumorbiologie zu bewerten und dieses Wissen in die Therapieplanung mit einfließen zu lassen.

Die Diagnosestellung mittels CT oder anderen bildgebenden Verfahren sieht laut den aktuellen S3-Leitlinien „die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels als ein ausreichend sicherer Nachweis eines HCC“ [60]. Sofern dieses Phänomen nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, soll nach einem bestimmten Algorithmus weiter untersucht werden (siehe Abbildung 1). Bei tumorverdächtigen Herden >2cm kann entweder eine zweite Bildgebung erfolgen oder eine histologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei verdächtigen Herden <2cm ist das Mittel der Wahl die Biopsie, da diese die höchste Spezifität mit sich bringt. Bei Herden größer als 1cm kann eine zweite Bildgebung zur Diagnosestellung erfolgen und bei Herden <1cm soll eine Verlaufskontrolle nach 3 Monaten mittels Bildgebung durchgeführt werden. Verschiedene Serummarker, wie beispielsweise das Alphafetoprotein,



„Okuda-System“, die „Barcelona-Clinic Liver Cancer“ (BCLC) Klassifikation sowie der „Cancer of the Liver Italian Program“ (CLIP) Score.

Das TNM-Staging-System wird weltweit für das onkologische Staging verwendet und berücksichtigt sowohl die Größe und Anzahl der Tumore sowie die Gefäßinvasion, allerdings wird das Vorhandensein bzw. das Stadium der Zirrhose nicht erfasst [111]. Gerade die verbliebene Leberfunktion ist entscheidend für die Prognose des Patienten, was in einer Studie aus Honkong belegt werden konnte. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem Tumor kleiner als 5cm war, sowohl mit, als auch ohne, Zirrhose ähnlich. Bei einer Tumorgröße größer als 5cm verschlechterte sich die Überlebensrate bei zirrhotischen Patienten in Folge einer Hepatitis B Viruserkrankung [88].

Das „Okuda System“ beinhaltet sowohl die Tumorgöße als auch 3 Werte über die Schwere der Zirrhose (Aszites, Serum Albumin und Bilirubin), berücksichtigt jedoch nicht die Tumordinvasion in Gefäße oder Lymphknoten Metastasen.

Der „CLIP-Score“ verbindet Tumor spezifische Fakten, wie die Tumormorphologie, Alpha-Fetoprotein sowie Portalvenenthrombose, mit einem Index über die Schwere der Zirrhose (Child-Pugh A-C) und erstellt eine Rangliste über die jeweilige Prognose.

Die gegenwärtigen Richtlinien der EASL bevorzugen die „Barcelona-Clinic Liver Cancer“ (BCLC) Klassifikation [62], da sie die einzige ist, die den Tumorstatus, Leberfunktion und Gesundheitsleistung berücksichtigt und gleichzeitig mit Behandlungsmodalitäten und geschätzter Lebenserwartung verknüpft. Dabei erfolgt die Einteilung in 5 Stadien (0,A,B,C,D) [18]. Patienten im Stadium A („Early Stage“) zeigen keine Symptome und ihre Erkrankung ist zugänglich für eine kurative Therapie. Im Stadium B („Intermediate Stage“) liegen mehrere HCCs vor, die Patienten sind ebenfalls asymptomatisch. Erst im Stadium C („Advanced Stage“), deuten Symptome auf den Tumor hin, da eine Gefäßinvasion oder auch Metastasen außerhalb der Leber vorliegen. Die Tumore der Stadien B und C sind ungeeignet für radikale Therapien und werden in der Regel durch palliative Behandlungsansätze therapiert. Patienten

mit Stadium D („End Stage“) Tumoren haben eine extrem schlechte Prognose und werden durch die „best supportive care“ unterstützt.

Auch die International Consensus Conference über Lebertransplantationen bei HCC aus Zürich empfiehlt die BCLC-Klassifikation als Mittel der Wahl um präoperativ eine Behandlungsentscheidung zu treffen. Nach der Transplantation sollte, laut der Empfehlung, das TNM-System zusammen mit der pathologischen Untersuchung verwendet werden, um eine Prognose zu bestimmen [32].

Tab 1. zeigt die möglichen TNM-Stadien aus der aktuellen 7.Auflage der TNM-Klassifikation von Wittekind und Meyer (2010), Tab 2. die korrespondierende UICC-Einteilung (2010), in Tab 3. ein Auszug aus den BCLC-Klassifikation [65].

Tabelle 1: Die TNM-Stadien beim Hepatozellulären Karzinom

TNM	Beschreibung
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
<b>T2</b>	solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren alle < 5 cm
<b>T3a</b>	multiple Tumoren > 5 cm
<b>T3b</b>	multiple Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. portae
<b>T4</b>	Tumor mit Infiltration von Nachbarorganen oder Perforation des vizeralen Peritoneums
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknoten befallen
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM mit entsprechenden UICC-Stadien beim Hepatozellulären Karzinom

UICC-Stadium	T	N	M
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>IIIC</b>	T4	N0	M0
<b>IVA</b>	jedes T	N1	M0
<b>IVB</b>	jedes T	jedes N	M1

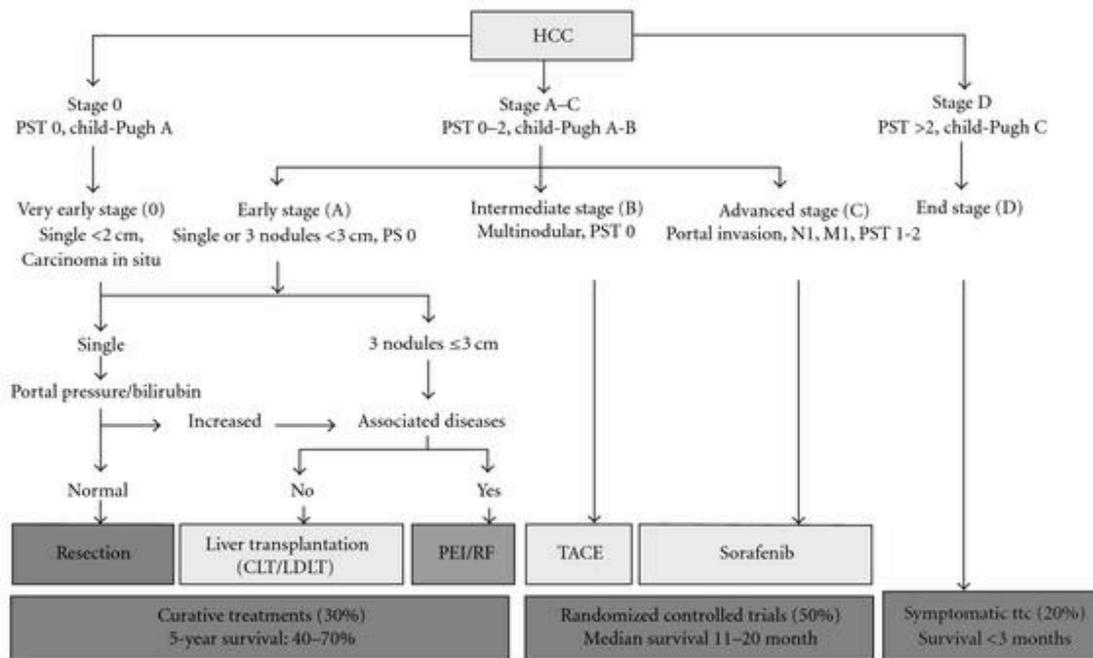


Abbildung 2: BLCL Staging System [65]

## 1.8 Grading

Unter dem histopathologischen Grading versteht man den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes. Dieser beschreibt, inwiefern das Tumorgewebe, vom Ursprungsgewebe abweicht. In der Einteilung der WHO ist eine Klassifizierung in 3 Grade vorgesehen wobei Grad 1 gut differenziert, d.h. eine hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe und Grad 3 schlecht differenziert bedeutet [48].

## 1.9 Aktuelle Marker der Tumorbilogie von HCC

Derzeit findet die Patientenauswahl bei einem HCC für eine Lebertransplantation über rein morphologische Kriterien statt, diese sind allerdings nicht in der Lage das biologische Verhalten und die Aggressivität des Tumors, und damit auch das damit verbundene Rezidivrisiko, zu beschreiben [30]. Viele große Tumoren haben ein günstiges biologisches Verhalten und damit eine gute Prognose für ein rezidivfreies Überleben. Unter strikter Einhaltung der makroskopischen Kriterien würden solche Patienten nicht in den Nutzen einer kurativen Lebertransplantation kommen, trotz der Möglichkeit gute Ergebnisse zu erzielen.

### 1.9.1 Biologische Marker

Viele Studien berichten einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Alphafetoprotein-Wert (AFP) vor der Transplantation und dem Überleben nach der Transplantation bzw. dem Auftreten von Rezidiven. Todo et al. berichtet von 1, 3, 5 Jahres-Überlebensraten von 84%, 77% und 72% bei AFP-Werten  $< 200\mu\text{g/l}$  im Vergleich zu 65%, 42% und 34% bei AFP-Werten  $> 200\mu\text{g/l}$  [107]. Des Weiteren berichtet Sotiropoulos von 1, 3, 5 Jahren rezidivfreies Überleben von 100%, 97% und 97% bei AFP-Werten  $< 20\mu\text{g/l}$  im Vergleich zu 68%, 23% und 23% bei AFP-Werten  $> 100\mu\text{g/l}$  [98]. Eine einzelne Bestimmung des Serum-AFP kann dabei keine Veränderung des Tumors ausdrücken und es sind mindestens 2 Messungen erforderlich, um beurteilen zu können, ob der Tumor gleich bleibt oder voranschreitet. Dabei ist sowohl ein ansteigender als auch ein absteigender AFP-Wert interessant, um herauszufinden, ob der Tumor sich in eine negative oder positive Richtung entwickelt [30].

Ein weiterer biohumoraler Marker ist das sogenannte Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP). Bei gesunden Patienten erfolgt eine Vitamin-K-abhängige Carboxylierung, wodurch die Prothrombin-Vorstufe DCP in Prothrombin umgewandelt wird. Diese Umwandlung ist bei Vorliegen eines

HCC beeinträchtigt und ein erhöhter Serum Wert des DCP ist nachweisbar. Das DCP zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus und soll HCCs frühzeitig erkenntlich machen, dabei erscheint die Sensitivität und Spezifität besser als beim AFP [89]. In den asiatischen Ländern wird der DCP bereits seit Jahren als Standardmarker für die Entdeckung eines HCC bestimmt, in den westlichen Ländern ist dies leider noch nicht etabliert.

Systemische Entzündungsmarker wie beispielsweise die „Neutrophile to Lymphocyte“ Ratio (NLR) oder auch „Platelet to lymphocyte“ Ratio (PLR) werden derzeit erforscht, um deren prognostische Bedeutung für das Überleben und das Auftreten von Rezidiven beurteilen zu können [30].

### 1.9.2 PET-CT

Über das PET-CT besteht die Möglichkeit, neben der Größe und Anzahl der Tumorherde, weitere Informationen über den Tumor, wie dessen Wachstum und Stoffwechselaktivität, abschätzen zu können. Die Tumorbilologie bei einem PET-positiven Befund hat eine schlechtere Prognose als ein PET-negatives Ergebnis [30]. Das Prinzip beruht auf den unterschiedlichen Werten der Glucose-6-Phosphatase und Hexokinase in der normalen Leber und in den Tumorzellen. Das PET-CT hat eine niedrige Sensitivität bei der Entdeckung neuer HCC-Läsionen (<50%) [57] aber gute Ergebnisse beim Erkennen von extrahepatischen Metastasen [102]. Yang et al. zeigte auf, dass Patienten mit PET positiven CT ein höheres Risiko für ein Rezidiv haben, verglichen mit den PET negativen [118].

### 1.9.3 Differenzierungsgrad

Die mikrovaskuläre Invasion stellt einen bedeutenden Faktor für das Auftreten eines HCC-Rezidivs nach Lebertransplantation dar. Diese ist eng mit dem histologischen Differenzierungsgrad (Grading), welcher über eine Biopsie bestimmt werden kann, verbunden. In einer Studie über 145 Patienten von Cillo et al. konnte nach einer präoperativen Biopsie und Ausschluss aller Patienten

mit dem Differenzierungsgrad G3, unabhängig von den Milano Kriterien, 5 Jahres rezidivfreie Überlebensraten von 92% erreicht werden und kein Patient mit einem Tumor >5cm bekam ein HCC-Rezidiv [31]. Die Gefahr der Komplikationen wie Blutungen oder Streuung von Tumorzellen darf nicht verkannt werden, dennoch scheint die Biopsie unter laparoskopischem Ultraschall eine sichere Option zu sein, bei der gleichzeitig zur Biopsie auch adjuvante Therapien durchgeführt werden können [51].

#### 1.9.4 Antwort auf die Therapie (sog. „Response to bridging“)

Die präoperativen Therapien zielen entweder darauf ab, ein Dropout von der Warteliste bzw. Tumorrezidive nach der Transplantation zu verhindern oder durch Downstaging den Tumor derart zu reduzieren, dass dieser innerhalb der Transplantationskriterien liegt. Die Reaktion des Tumors auf diese Therapien spiegelt dabei das biologische Verhalten wieder [30]. Millonig et al. zeigte auf, dass Patienten mit „complete response“ auf eine TACE 1, 2, 5 Jahres-Überlebensraten nach Lebertransplantation von 89,1%, 85,1% und 85,1% hatten verglichen mit 68,6%, 51,4% und 51,4% bei non Respondern [73]. Trotz eines vollständigen oder partiellen Response to bridging können dennoch wieder Rezidive auftreten. Das führt zu der wichtigen Komponente der Wartezeit zwischen Bridging-Verfahren und Transplantationslistung. Einige Studien haben eine Wartezeit von mindestens 6 Monaten bis zur Listung vorgeschlagen [109].

#### 1.10 Therapie

Für die Therapie eines HCC stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dabei muss die Auswahl der optimalen Therapie individuell für den einzelnen Patienten getroffen werden und orientiert sich heutzutage an den BCLC Kriterien, bei welchen Tumorparameter, aber auch der klinische Zustand des Patienten und der Grad der vorliegenden Leberzirrhose berücksichtigt werden [41].

### 1.10.1 Resektion

Eine Heilung des HCCs ist nur durch eine vollständige Tumorentfernung zu erreichen. Als kurativer Therapieansatz zählt zum einen die Lebertransplantation aber auch die chirurgische Resektion. Die Leberresektion ist nur in 20% der Fälle in kurativer Absicht möglich [13], da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 80% der Tumoren nicht mehr operabel sind.

Bei der chirurgischen Resektion ist die wichtigste Voraussetzung, soviel gesundes Lebergewebe zu erhalten um ein postoperatives Leberversagen zu verhindern (PHLF) und gleichzeitig das bösartige Tumorgewebe möglichst rückstandslos zu entfernen [79]. Die Faktoren, die einen Einfluss auf die postoperative Funktion der Leber haben, sind zum einen, das Restlebervolumen, wobei bei einer gesunden Leber 25%, bei einer fibrotischen Leber 40% und bei einer zirrhotischen Leber 60% nicht unterschritten werden sollten.

Des Weiteren spielt die Organqualität eine wichtige Rolle, welche durch Alkoholkonsum, Cholestase, Fettleibigkeit und Zytostatika verschlechtert wird und wichtig für die Regenerationsfähigkeit der Leber und Funktion der Restleber ist. Gerade die Funktion der Restleber hängt von verschiedenen Faktoren ab, zum einen den qualitativen Parametern wie INR, Cholinesterase und Albumin aber auch den quantitativen Parametern, die über Funktionstests, wie beispielsweise dem LiMax-Test bestimmt werden [54]. Des Weiteren spielt die Erhaltung des arteriellen und portalen Zufluss und venöse Abfluss der Restleber eine wichtige Rolle, welche präoperativ über bildgebende Verfahren wie CT oder MRT geplant [78]. Die Resektion ist die Therapie der Wahl bei HCC in nicht zirrhotischen Lebern und kann unter diesen Bedingungen eine 5-Jahres-Überlebensraten von 30-50% erreichen [38]. Die Resektion bei zirrhotischen Patienten mit HCC ist nur limitiert möglich, die optimalen Voraussetzungen für eine chirurgische Resektion liegen laut den aktuellen S3-Leitlinien in der BCLC-Gruppe A. Dazu zählen Patienten mit einer Child A Zirrhose die einen guten Allgemeinzustand haben [10]. Tumormanifestation

außerhalb der Leber, sowie schwerwiegende Begleiterkrankungen, die eine Operation nicht möglich machen, aber auch die Größe der verbleibenden Restleber stellen Ausschlusskriterien für eine Resektion dar [10].

Cillo et al. hat einen sogenannten „Survival Benefit Score“ entwickelt, der die Risikofaktoren Tumordurchmesser, MELD-Score, portale Hypertension, komplexe Leberresektion und offenes/laparoskopisches Verfahren, für das Auftreten einer Leberdekomensation bewertet [30].

Die besten Langzeitergebnisse nach einer Resektion konnten bei Patienten nachgewiesen werden, die ein kleines und einzelnes HCC hatten [45]. Patienten ohne klinisch relevante portale Hypertension und normalen Bilirubin-Werten konnten eine 5 Jahres-Überlebensrate von über 70% aufweisen, wohingegen Patienten mit portaler Hypertension und erhöhten Bilirubin Werten nur ein 5 Jahres-Überlebensrate von 25% zeigten [66].

Dies verdeutlicht wie wichtig die Auswahl der richtigen Patienten für eine Resektion ist, um möglichst gute Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem haben Langezeitergebnisse gezeigt, dass eine hohe Rezidivrate von über 70% 5 Jahre nach einer Resektion vorliegt [66].

## 1.10.2 Ablative Therapie

### 1.10.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die Grundlage für die Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms mittels Transarterieller Chemoembolisation (TACE) stellt die besondere Blutversorgung dar. Das normale Lebergewebe wird hauptsächlich über die Portalvene und nur zu kleineren Anteilen arteriell versorgt, während das Tumorgewebe eines HCC überwiegend arteriell aus Ästen der A.hepatica versorgt wird [15]. Bei der Durchführung der TACE erfolgt zunächst die Sondierung der A.hepatica über die Leistenarterie und erfolgt anschließend die Applikation eines öligen Gemisches aus Lipiodol und verschiedenen Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Mitomycin und Cisplatin. Dabei fungiert das Lipiodol als Trägersubstanz die sich in den Tumorzellen anreichert und dadurch die

Verweildauer des Chemotherapeutikums erhöht. Anschließend erfolgt die Okklusion der versorgenden Arterie. Die TACE nutzt den arteriellen Gefäßverschluss um Nekrosen im Tumorgewebe zu erzeugen, wobei das gesunde Lebergewebe über die Pfortadergefäße weiter versorgt wird [25]. Die TACE kann zu Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber, dem sogenannten Postembolisationsschmerz führen, welche mittels Analgetika und Antimimetika therapiert werden können [79].

Die TACE findet Anwendung im intermediären Stadium eines HCC laut den BCLC. In diesem Stadium ist das HCC nicht resezierbar und ohne extrahepatische Manifestation bei noch vorhandener Leberfunktion (Child Pugh A oder B) [25] und sie sollte nur angewandt werden, wenn keine kurative Therapie möglich ist [46].

In einer großen prospektiven Studie mit 8510 Patienten mit nicht resektablen HCC ohne extrahepatische Metastasierung wurde nach der Anwendung einer TACE mit Lipiodol und Chemotherapeutikum vielversprechende Überlebensraten erkannt. Dabei betrug das Überleben nach 1, 3, 5 und 7 Jahren jeweils 82%, 47%, 26% und 16% [104].

#### 1.10.2.2 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) führt über eine lokale Applikation von Radiofrequenzenergie in die Tumorkläsion zu einer Temperaturerhöhung auf über 60°C, dabei sterben Zellen ab und es entsteht eine nekrotische Region um die Elektrode [72]. Die Nadelelektrode kann dabei CT/MRT oder Ultraschall gesteuert über den perkutanen Weg, sowie laparoskopisch oder über ein offenes Vorgehen in den Tumor vorgerückt werden. Durch eine Applikation kann dabei ein Ablationsgebiet von 3cm auf einmal produziert werden, bei größeren Tumoren bedarf es mehrerer Anwendungen.

Die RFA stellt eine Behandlungsoption für Patienten dar die, aufgrund der Restfunktion ihrer Leber, nicht für eine Resektion in Betracht kommen. Dabei gibt es keine maximale Tumorgöße für eine RFA, jedoch sind die besten Ergebnisse bei einzelnen Läsionen kleiner als 4cm nachzuweisen. Zudem

begrenzen einige Ärzte die Anwendung der Therapie bei zirrhotischen Patienten auf Child A und B Zirrhose [105]. Des Weiteren stellt die RFA eine wichtige Behandlungsmethode bei Rezidiven nach einer chirurgischen HCC Resektion dar [29].

Wie erwartet, sind die Langzeitergebnisse besser bei Patienten mit kleineren Läsionen. Dies konnte in einer Studie mit 302 Patienten gezeigt werden, dabei betrug die 3-Jahres-Überlebensrate für Läsionen größer als 5cm 59%, zwischen 2,1 und 5cm 74% und bei Läsionen die 2cm oder kleiner waren 91% [106].

#### 1.10.2.3 SIRT

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist ein Verfahren, bei dem Radioisotope wie Yttrium 90, mithilfe eines Mediums, in die A.hepatica appliziert werden und so in das Tumorgewebe gelangen, was zu einer Nekrose des Tumorgewebes führt [7]. Dabei liegt lokal im Tumorgewebe eine hohe Strahlendosis vor, das umgebende Gewebe ab 1cm wird größtenteils geschont [83]. Die SIRT kann als Bridging vor einer geplanten Lebertransplantation oder auch als palliative Behandlung angewandt werden. Es sind Mehrfachanwendungen, sowie die Anwendung bei Patienten mit Pfortaderthrombose möglich [7]. Gerade die Anwendung bei Patienten mit Pfortaderthrombose stellt einen Vorteil gegenüber der TACE dar, da diese aufgrund der Embolisation nicht bei einer Pfortaderthrombose angewandt werden kann [91].

In einer Studie in Jena wurden 52 erwachsene Patienten mit HCC mittels SIRT behandelt und das Ansprechen darauf anhand der mRecist Kriterien beurteilt. Bei 9% lag ein „complete response“ des Tumors, bei 45% ein „partial response“, bei 28% eine stabile Situation und bei 19% eine Tumorprogression vor. Das 1 und 2 Jahres Überleben lag nach der ersten SIRT bei 55% und 24%. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Behandlung durch SIRT vs. TACE festgestellt werden [7], was auch in der Literatur belegt wurde [91].

Derzeit fehlen große randomisierte Phase III Studien bezüglich der Anwendung von SIRT bei HCC vor Lebertransplantationen, daher wird diese Therapieoption bislang nicht in den BCLC Guidelines aufgegriffen. In der Asien Pacific Konferenz für Lebertumoren wurde empfohlen bei BCLC Early Stage SIRT als Bridging anzuwenden und eine Anwendung der SIRT im Intermediate Stage bei Befall beider Leberlappen, vieler Knoten oder bei fehlgeschlagener TACE [83].

### 1.10.3 Systemische Therapien

Die Anwendung von systemischen Therapien findet Anwendung bei Patienten, deren HCC nicht operabel ist, die Fernmetastasen haben oder deren Tumor nicht für lokoregionäre Therapien geeignet ist. Diese Patienten können mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib behandelt werden [46]. Sorafenib hemmt das Wachstum der Tumorzellen und konnte 2008 in der SHARP-Studie zu verlängerten Überlebenszeiten von 10,7 Monaten führen [79].

## 1.11 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt für einige Patienten, die nicht für eine Resektion geeignet sind, eine kurative Behandlungsmethode dar, da zum einen der bösartige Tumor und zum anderen die zirrhotische Leber ersetzt werden kann, und damit, das Risiko, einen neuen HCC, vermindert wird. Dabei ist die Transplantation einer Organspende eines verstorbenen Spenders oder auch einer Leberspende möglich.

### 1.11.1 Die Spielregeln der Lebertransplantation in Deutschland und in der Eurotransplant Region

#### 1.11.1.1 Listung der Patienten

Die Listung potentieller Organempfänger erfolgt bei der Stelle Eurotransplant, welche ihren Sitz in Leiden in den Niederlanden hat. Diese Stelle organisiert die Vermittlung der Spenderlebern in Deutschland sowie in Belgien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn, Slowenien und Kroatien [39, 47, 95].

Vorab sind eingehende Untersuchungen wie die Blutgruppe, aber auch soziale Komponenten, wie das Abstinenzverhalten bei Alkoholabusus notwendig. Damit die Patienten überhaupt für eine Transplantation gelistet werden, muss bereits eine akkurate Diagnosestellung erfolgt sein. Als erste non-invasive Behandlung und als präoperatives Staging muss ein dynamisches CT oder MRT, mit vorhandener arterieller Hypervaskularisierung, gefolgt von einem Auswaschphänomen in der venösen Phase, vorliegen. Sofern die Läsion größer als 1cm ist und diese HCC typischen Kennzeichen in CT oder MRT vorliegen, kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei Läsionen  $\leq 1$ cm oder atypischen Kennzeichen kann über die Bildgebung keine genaue Diagnose gestellt werden und es sollten weitere Untersuchungen wie Alpha-Fetoprotein-Konzentration hinzugezogen werden, um eine Entscheidung für oder gegen eine Transplantation zu fällen. Des Weiteren muss zum extrahepatischen Staging ein CT der Brust und ein CT oder MRT von Bauch und Becken vorliegen [32].

### 1.11.1.2 Allokation von Spenderorganen

Der Mangel an Spenderorganen hat es erforderlich gemacht, dass ein Verteilungsschema entwickelt werden musste, wonach die Spenderorgane an diejenigen Patienten vergeben werden, die am stärksten erkrankt sind. Dabei werden verschiedene Dringlichkeitsstufen unterschieden, wobei die Stufe HU (High urgency) von einer akut lebensbedrohlichen Situation ohne Transplantation ausgeht und daher bei der Organvergabe oberste Priorität hat. In der Dringlichkeitsgruppe „T“ (transplantable) erfolgt die Organverteilung über den sogenannten MELD-Score.

### 1.11.1.3 MELD-Score

Der sogenannte MELD Score regelt die Vergabe von Spenderorganen auf Grundlage des „Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD) innerhalb der Eurotransplant Länder. Mithilfe des MELD-Scores kann die Schwere der Lebererkrankung beurteilt werden und eine Aussage über das geschätzte Überleben des Patienten in den nächsten 90 Tagen ohne Transplantation gemacht werden. Die Punktzahl kann zwischen 6 und 40 Punkten liegen, dabei bedeutet eine höhere Punktzahl eine schlechtere Überlebensprognose und zieht eine höhere Position auf der Warteliste nach sich. Die Errechnung des MELD-Scores beinhaltet die 3 Laborwerte Serum Bilirubin, Serum Kreatinin sowie der International Normalized Ratio (INR) und es kann, anhand objektiver Werte, eine Rangliste anhand des Mortalitätsrisiko erstellt werden, nach welcher die Vergabe der Spenderorgane durchgeführt wird [55].

Allerdings ist das MELD Model für Patienten, die zusätzlich zur Zirrhose ein HCC haben, nur bedingt brauchbar, weil sich das Risiko, die nächsten 90 Tage nicht zu überleben, nicht nur aus der Lebererkrankung selbst, sondern vielmehr aus dem fortschreitenden Tumorwachstum über die restriktiven Grenzen für eine Transplantation hinaus und daraus folgend eine Transplantation und damit Heilung unmöglich macht. Des Weiteren haben Patienten mit einem HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist nur wenig Funktionseinschränkungen der Leber und würden dementsprechend nur einen sehr geringen MELD-Score

erhalten. Aus diesem Grund wurden von der in einer Sitzung vom 10./11.12.2015 neue Allokationsrichtlinien zur Lebertransplantation bei einem Hepatozellulären Karzinom verabschiedet. Diese neuen Allokationsrichtlinien sollen den Grundsatz nach der Verteilung nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht aus dem Transplantationsgesetz widerspiegeln [23].

In der aktuellen MELD-Ära können Patienten mit HCC nicht rechtzeitig transplantiert werden, da ihr regulärer MELD-Score zu niedrig ist. Daher erhalten Patienten mit HCC, sofern sie besondere Kriterien erfüllen, durch Zusatzpunkte den sogenannten SE-MELD.

### 1.11.2 Selektionskriterien

#### 1.11.2.1 Milano Kriterien

Die Studie von Mazzaferro von 1996 hat die Lebertransplantation als effektive Behandlungsmethode eingestuft, sofern diese, für zirrhotische Patienten mit einem frühen HCC begrenzt, angewandt wird. Ein frühes HCC wird dabei definiert als einzelne Läsion  $\leq 5\text{cm}$ , bis zu 3 separaten Läsionen keine größer als 3cm und keine Gefäßinvasion bzw. regionale Lymph- oder Fernmetastasen. Im Jahre 1996 wurde diese restriktiven Grenzen für die Größe und Anzahl der Tumoren als sogenannte Milano Kriterien eingeführt und es wurde aufgezeigt dass, unter Einhaltung dieser Selektionskriterien, eine 5 Jahres-Überlebensrate von 75% nach Lebertransplantation bei HCC erreicht werden kann [71]. Dabei ist das 5 Jahres-Überleben vergleichbar mit Lebertransplantationen, die nicht aufgrund eines bösartigen Tumors durchgeführt wurden [63]. Die International Consensus Conference über Lebertransplantation bei Hepatozellulärem Karzinom hat in ihrer Empfehlung die Milano-Kriterien derzeit als Maßstab für die Auswahl der Patienten für eine Lebertransplantation aufgrund eines HCC bestätigt [32].

Für Patienten deren Tumor außerhalb der Milano-Kriterien liegt, gibt es die Möglichkeit des Downstagings mittels ablativen Therapien, mit dem Ziel die Tumorgöße und Anzahl zu verringern und so zugänglich für eine

Transplantation zu machen [78]. Laut Empfehlung der International Consensus Conference kann eine Transplantation nach erfolgreichem Downstaging in Betracht gezogen werden, sofern diese eine vergleichbare 5-Jahres-Überlebensrate zu Patienten haben, die ohne Downstaging direkten Zugang zu den Milano Kriterien erhalten haben [32]. Leider erhalten Patienten in Deutschland nach erfolgreichem Downstaging keine MELD-Zusatzpunkte, sofern der Tumor vor der ablativen Therapie außerhalb der Milano Kriterien gelegen hat. Diese Patienten haben trotz gutem Ansprechen auf die ablativ Therapie und damit verbundenen guten Prognose nahezu keine Möglichkeit eine postmortale Leberspende zu erhalten [47].

#### 1.11.2.2 Weitere Auswahlkriterien

Derzeit wird über eine Ausweitung der Kriterien für die Patientenauswahl diskutiert, um mehr Patienten die Chance einer Transplantation zu ermöglichen. Die University of California San Francisco (UCSF) hat einen Bericht über die Patientenauswahl zur Transplantation mit erweiterten Kriterien (sogenannte UCSF-Kriterien) vorgelegt, durch welchen belegt werden konnte, dass die Ergebnisse vergleichbar sind mit denen von Patienten innerhalb der Milano Kriterien. Die ausgeweiteten Kriterien bezogen sich auf Patienten mit 1 Tumor  $\leq 6$ cm, maximal 3 Knoten wobei der Größte  $\leq 4,5$ cm und der gesamte Tumordurchmesser  $\leq 8$ cm sein darf [119].

Von der selben Arbeitsgruppe um Mazzaferro wurden die „Up to seven“ Kriterien definiert, welche sich aus der Summe des größten Tumors und der Anzahl Tumoren berechnet; sofern diese Zahl unter 7 bleibt ist das Kriterium erfüllt und das Überleben ist auf lange Sicht mit dem der Milano-Kriterien vergleichbar [70].

Des Weiteren sind die morphologischen Kriterien oftmals nicht in der Lage, das biologische Verhalten und die Aggressivität des Tumors zu beschreiben. Einige multinodulare Tumore, auch außerhalb der derzeit angewendeten Milano Kriterien, haben ein günstiges biologisches Verhalten und daher gute Langzeitüberlebensraten nach der Transplantation. Um das biologische

Verhalten genauer beurteilen zu können, werden derzeit verschiedene Studien über Biomarker, wie AFP, DCP, AFP mRNA, AFP-L3%, aber auch systemische Entzündungsmarker wie NLR, RLR oder PNI, durchgeführt. Ihre Einflüsse auf die Rezidivrate und das Überleben und somit ihre Rolle in der Behandlung von HCCs mittels Lebetransplantation muss noch genau bestimmt werden [30]. Viele Studien haben bislang ein Zusammenhang zwischen Serum AFP vor Transplantation und dem Überleben nach Transplantation hergestellt.

Durch die ansteigende Wartezeit für ein Spenderorgan ist es in vielen Zentren üblich, gelistete Patienten mit einem HCC regelmäßig alle 3 Monate zu überwachen, um sicher zu stellen, dass sie innerhalb der Kriterien für eine Transplantation bleiben. Dabei sollte die periodische Überwachung durch bildgebende Verfahren (Dynamisches CT oder MRT oder Kontrastmittel Ultraschall) sowie Messungen des Alpha-Fetoproteins erfolgen. Aufgrund des progressiven Tumorwachstums kommt es immer wieder zu Überschreitungen der Transplantationskriterien und folglich dem Ausschluss von der Warteliste.

### 1.11.3 Leberlebendspende

Die Transplantation einer Leberlebendspende (LDLT) bringt die Möglichkeit mit sich, lange Wartezeit für ein Spenderorgan eines verstorbenen Spenders zu umgehen und so vor dem Ausscheiden von der Warteliste aufgrund von Tumorprogression geschützt zu sein. Des Weiteren kann der Zeitpunkt der Operation exakt geplant werden [95]. Die Transplantation einer Lebendspende wurde in Europa erstmals 1991 für Kinder und 1998 in Essen für Erwachsene durchgeführt [36]. Derzeit steht Deutschland, nach Belgien, an zweiter Stelle bei der Durchführung von Lebertransplantationen mit Lebendspenden [78].

In Deutschland kam es in den letzten 3 Jahren zu einem dramatischen Rückgang der verfügbaren postmortalen Spenden [34]. Des Weiteren hat die Qualität der Organe nachgelassen und ca. 63% der Organe sind mit einem DRI >1.5 als suboptimal einzuschätzen [93]. In der Folge kommt es zu einem steigenden Bedarf an Leberspenden. Zudem ist der MELD-Score der

Patienten, von der Einführung in 2007, mit einem anfänglichen Vergabewert von 25, bis zum Jahre 2010 auf 34 angestiegen, daher ist eine Lebendspende gerade für diejenigen Patienten geeignet deren MELD<25 ist und die daher nicht von der aktuellen MELD-Allokation profitieren [94]. Settmacher et al. hat in einer retrospektiven Studie Daten über einer LDLT zwischen Erwachsenen in Deutschland über einen Zeitraum von 2007-2009 analysiert. Insgesamt wurde in 10 deutschen Zentren 84 LDLT durchgeführt und die Hauptindikation war das Hepatozelluläre Karzinom in einer zirrhotischen Leber. Die 1 Jahres-Überlebensrate betrug 81% und es konnte keine Spendermortalität beobachtet [94].

In einigen anderen europäischen Ländern wie Italien und Frankreich, ist die Anzahl der LDLT in den letzten Jahren dramatisch gesunken, daraus ist erkennbar, dass diese Behandlungsmethode nicht überall positiv angenommen wird. Das kann unter anderem an dem Risiko für die Spender als auch an der technischen Herausforderung liegen. Trotzdem ist der Mangel an Spenderorganen nach wie vor vorhanden und viele Patienten warten auf eine passende Leberspende, daher ist das Interesse in einer LDLT als Therapieoption weiterhin groß [78].

Ob die LDLT auch für Patienten angewandt werden sollte, die außerhalb der Kriterien für eine postmortale Spende liegen, wird kontrovers diskutiert. Dafür spricht, dass andere gelistete Patienten davon keinen direkten Nachteil haben, allerdings muss das bestehende Risiko für den Spender bedacht werden. Die International Consensus Conference im Jahre 2010 hat sich auch mit dem Umgang von Misserfolgen nach einer LDLT beschäftigt und sieht eine Retransplantation mit einer verstorbenen Spende als gerechtfertigt an, sofern der Patient innerhalb der Kriterien war und lehnt diese ab, wenn er vor der LDLT außerhalb der Kriterien für eine verstobenen Spende war [32].

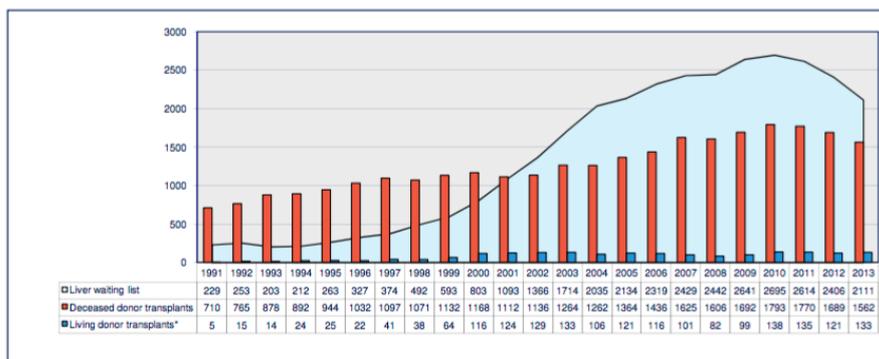


Abbildung 3: Entwicklung der DDLT und LDLT im Eurotransplant Gebiet zwischen 1991 und 2013 [78]

#### 1.11.4 Aktuelle Ergebnisse nach LT für HCC

Die 5 Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation aufgrund eines HCCs liegt zwischen 70-80% [1].

Durch die lebenslang notwendige Einnahme von Immunsuppressiva steigt das Risiko eines Tumorrezidivs, was bei 8-20% der Empfänger auftritt [121]. Rezidive werden am häufigsten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation erkannt und sind mit einer Überlebensrate von weniger als 1 Jahr assoziiert [53].

## 2. Ziel dieser Doktorarbeit

Die Lebertransplantation stellt für viele Patienten die einzige kurative Therapie eines HCCs dar. Gerade hinsichtlich des Organmangels, ist es besonders interessant, bei welchen Patienten mit HCC, eine Lebertransplantation eine erfolgsversprechende Therapie ist.

Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, in wie fern gewisse Parameter einen Einfluss auf das Überleben und Auftreten von Rezidiven, bei Patienten mit HCC und durchgeführter Lebertransplantation, haben.

Dabei wurde das Patientenkollektiv umfassend charakterisiert und 75 erwachsene Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren, die in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen eine Lebertransplantation aufgrund eines HCCs erhalten haben, untersucht.

In dieser retrospektiven Studie sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie viele Patienten sind im Nachsorgezeitraum verstorben? Welche Todesursachen lagen zu Grunde und wann sind diese verstorben?
- 2) Welche Faktoren haben einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven?
- 3) Wie viele Patienten haben ihr Transplantat verloren? Welche Ursachen für einen Transplantatverlust gab es? Wie wurden die Patienten behandelt?
- 4) Welchen Einfluss hat die Organallokation auf das postoperative Outcome? Rescue Offer vs. Standard Angebot
- 5) In wie fern sind die rein morphologischen Kriterien wie Milano, UCSF-Kriterien oder Upto7 Kriterien aussagekräftig? Welche Rolle spielt die Tumorbiologie mit dem AFP Marker bei der Patientenauswahl?
- 6) Welchen Einfluss haben präoperative Bridging Verfahren auf die postoperativen Ergebnisse?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Wie kommt es zu einer Transplantation am UKT Tübingen? Von der Indikationsstellung bis zur Nachsorge

- 1) Zunächst findet die Indikationsstellung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards und Lebertransplantationskonferenz nach dem 6-Augen Prinzip statt (Ärzteblatt, 2015).
- 2) Anschließend werden Listungsuntersuchungen zur Beurteilung der Transplantationsfähigkeit durchgeführt. Dabei wird im Rahmen des Tumorstagings ein CT und eine Knochen Szintigraphie durchgeführt. Durch das Tumorstaging wird ein extrahepatisches Screening vollzogen, welches die Gastroenterologie, die Urologie bzw. Gynäkologie und die Dermatologie mit einschließt. Des Weiteren wird die kardiovaskuläre und pulmonale Operationsfähigkeit beurteilt.
- 3) Es findet eine erneute Vorstellung in der Lebertransplantationskonferenz statt. Diese Konferenz tagt einmal wöchentlich und entscheidet über die Listung des Patienten
- 4) Es erfolgt Freigabe zur Listung
- 5) Listung bei Eurotransplant im Stadium „transplantable“ (T) mit oder ohne Standard Exceptional Meld (SE-MELD)
- 6) Die Behandlung auf der Warteliste mit/ohne Bridging Therapie, sofern eine Bridging Therapie durchgeführt wurde, erfolgt unter Angabe der mRecist-Kriterien die Einstufung bezüglich des Ansprechens auf die Therapie
- 7) Es kommt zur Lebertransplantation durch ein primäres Angebot oder ein beschleunigtes Allokationsverfahren im Rahmen eines Zentrum Angebots
- 8) Es erfolgt die Lebertransplantation einer postmortalen oder Lebendspende

- 9) Der Patient wird auf die Intensivstation (ICU) verlegt
- 10) Es folgt die Verlegung auf die Normalstation
- 11) Der Patient wird in ein Rehabilitationszentrum verlegt
- 12) Der Patient stellt sich zur Nachsorge in der Transplantationsambulanz vor. Das Intervall findet in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen statt, anschließend erfolgen halbjährliche Sonographieuntersuchungen und Bestimmung der Tumormarker. In den ersten 3 Jahren erfolgt im halbjährlichen Intervall ein Kontrastmittel CT oder MRT des Thorax und Abdomen.
- 13) Immunsuppression. Zunächst findet die Induktion mittels Interleukin2-Rezeptor Antagonisten statt. In der Erhaltungsphase erfolgt die Immunsuppression mittels Steroide, Calcineurin-Inhibitoren, Mofetil Mykophenolat (MMF) oder mTor-Inhibitoren.

## 3.2 Datenerfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden alle erwachsene Patienten (i.e.  $\geq 18$  Jahre) untersucht, die im Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2013 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen eine Lebertransplantation, aufgrund der Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“, erhalten haben.

Die notwendigen Patientendaten einschließlich des Todeszeitpunktes wurden aus den Krankenakten der Patienten und aus digitalen Arztbriefen, die im klinikinternen SAP System hinterlegt waren, sowie der Internetseite Eurotransplant, entnommen [40].

Die Auswertung der Daten ergab eine Fallzahl von insgesamt 75 Patienten, davon hatten 74 Patienten die primäre Diagnose Hepatozelluläres Karzinom

und bei einem Patient wurde diese Diagnose nach der Lebertransplantation durch die histopathologische Untersuchung gestellt.

Nach dem präoperativen Staging-Verfahren, anhand den aktuellen S3 Richtlinien [60], erfolgte die Listung der Patienten für eine Lebertransplantation. Ein Teil der Patienten hat während der Wartezeit eine Bridging Therapie erhalten.

Bei passendem Organangebot erfolgte die Lebertransplantation. Die Studie schloss auch Leberlebendspenden mit ein.

Die Patienten stellten sich nach der Transplantation in regelmäßigen Zeitabständen zur Nachkontrolle in der Transplantationsambulanz vor. Es wurden auch die Daten derjenigen Patienten erhoben, welche die regelmäßigen Nachsorge Untersuchungen nicht einhalten konnten. In diesen Fällen wurden die notwendigen Daten beim Bürgermeisteramt und den zuständigen Hausärzten eingeholt.

Zur vollständigen Sammlung der Daten wurde eine Excel Maske mit 80 Merkmalen erstellt welche unterteilt war in verschiedene Parameter wie Patientendaten, präoperative Daten, perioperative Daten, Pathologie, Follow Up und Spenderdaten.

<b>Patientendaten</b>	Eurotransplant Nummer
	Name
	Geschlecht
	Geburtsdatum
	Listungsdatum
	Transplantationsdatum
	Gewicht
	Größe
	BMI
	Alter bei Transplantation
	Wartezeit
<b>präoperative Daten</b>	CHILD-Pugh-Score
	Exceptionell-MELD

	Lab-MELD
	Match-MELD
	Alphafetoprotein
	Hauptdiagnose mit Entdeckungsdatum
	Milano-Kriterien vor Transplantation
	Leberzirrhose mit Ursache
	Adipositas
	Abusus
	Infektionen
	Vorerkrankungen
	Voroperationen
	Bridging Therapie
<b>perioperative Daten</b>	CIT
	Death Donor
	Living Donor
<b>Pathologie</b>	Gewicht
	Größe
	Zirrhose
	Steatose
	Fibrose
	ITBL
	NASH
	Ishak-Score
	Dignität
	Response to therapy
	HCC postoperativ
	Anzahl Tumorknoten
	Größe Tumorknoten
	Milano-Kriterien
	USFC-Kriterien
	Up-to-7-Kriterien
	Tumormorphologie
	UICC-Stadium
	TNM-Klassifikation
	BCLC-Klassifikation

	Resektionsstatus
	Differenzierungsgrad
	mikro/makrovaskuläre Infiltration
<b>Follow Up</b>	lebend
	verstorben
	Sterbedatum
	Todesursache
	Transplantatverlust
	Rezidiv der Grunderkrankung
	Abstoßung
	Komplikationen
	CMV-Reaktivierung
	Immunsuppression
<b>Spenderdaten</b>	ET Spender Nummer
	Zentrum
	ABO-Blutgruppen
	Rhesus-Blutgruppen
	Cadaver Type
	Alter
	Geschlecht
	Gewicht
	Größe
	BMI
	TLC
	HLA
	Virologie
	Organe
	Kontaktdaten
	klinische Daten
	Medizinische Vorgeschichte
	Medikation
	Labordaten

Die pathologische Einteilung der Tumore erfolgte nach der aktuell gültigen Fassung der TNM-Klassifikation (7.Auflage) von Wittekind und Mayer und UICC Stadien aus dem Jahre 2010.

Die Einteilung der Tumore wurde anhand der gängigen Milano-Kriterien [71], UCSF-Kriterien [119], Upto7-Kriterien vorgenommen [70] und der BCLC-Kriterien [65] (siehe Seite 13) vorgenommen.

Tabelle 3: Tumoreinteilung Milano-, USFC-, und Upto7-Kriterien

<b>Einteilung</b>	<b>Kriterien</b>
Milano	eine Läsion kleiner als 5 cm
	bis zu drei Läsionen nicht größer als 3 cm
	keine extrahepatische Manifestation
	keine vaskuläre Invasion
USFC	einzelner Tumor kleiner als 6cm
	maximal 3 Tumoren kleiner als 4,5cm
	Gesamttumorgröße unter 8cm
Upto7	Summe aus größten Tumor und Anzahl der Tumoren kleiner als 7

### 3.3 Bestimmung der Endpunkte Überleben und Rezidive

Als primäre Endpunkte der Studie wurde das Eintreten des Todesfalls und das Auftreten eines Rezidives festgelegt. Die Überlebenszeit der Patienten wurden definiert als Zeitspanne zwischen der Lebertransplantation und dem Tod bzw. dem Ende des Follow Up der Patienten.

Das rezidivfreie Überleben als Zeitraum zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten eines Rezidives oder Todesfalls bzw. dem Ende des Follow-Ups. Sofern kein Tod oder Rezidiv aufgetreten ist, wurde als Endpunkt das Datum der letzten Kontrolluntersuchung festgelegt. Die Gesamtlauzeit der Studie beträgt 11 Jahre, dabei erstreckte sich der Nachsorgezeitraum von mindestens 24 Monaten bis maximal 82 Monaten bei einer mittleren Nachsorge von 50 Monaten.

### 3.4 Auswertung und Statistische Analyse

Die Erkenntnisse und Auswertungen der Daten der folgenden Arbeit wurden zusammengefasst und durch Tabellen und Grafiken dargestellt. Dabei wurden folgende Computersoftware verwendet:

- Microsoft Word (Version 2011) für die Textverarbeitung
- Microsoft Excel (Version 2011) für Tabellen und Grafiken
- SPSS-Statistics 21 (IBM) für die statistische Auswertung und Grafiken

Bei der statistischen Auswertung wurden diverse Überlebensregressionsanalysen nach Kaplan-Meier mit der Unterstützung von Herrn R. Welskopf der Firma SPSS und Statistik in Berlin erarbeitet.

Die Zeitintervalle für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und graphisch dargestellt. Die 1 bzw. 5 Jahresüberlebensraten und rezidivfreie Überlebensraten konnten aus den Sterbetafeln abgelesen werden.

Es wurden bivariate Analysen durchgeführt. Anhand des p-Wertes konnte festgestellt werden, ob ein signifikanter Unterschied vorliegt. Eine Signifikanz lag vor, wenn der p-Wert kleiner gleich 0,05 war.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2013 bekamen, in der Klinik für AVT-Chirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, 75 erwachsene Patienten mit der primären Diagnose Hepatozelluläres Karzinom in Leberzirrhose, eine Lebertransplantation (LT). Dabei wurden nur Patienten charakterisiert, die eine primäre Lebertransplantation erhalten haben. Retransplantationen wurden nicht berücksichtigt.

#### 4.1.1 Alter

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation erstreckte sich von minimal 37 Jahren bis maximal 70 Jahren, dabei lag der Durchschnitt bei 57,8 Jahren und der Median-Wert bei 58 Jahren. 45 Patienten waren jünger als 60 Jahre (60%) und 30 Patienten 60 Jahre oder älter (40%).

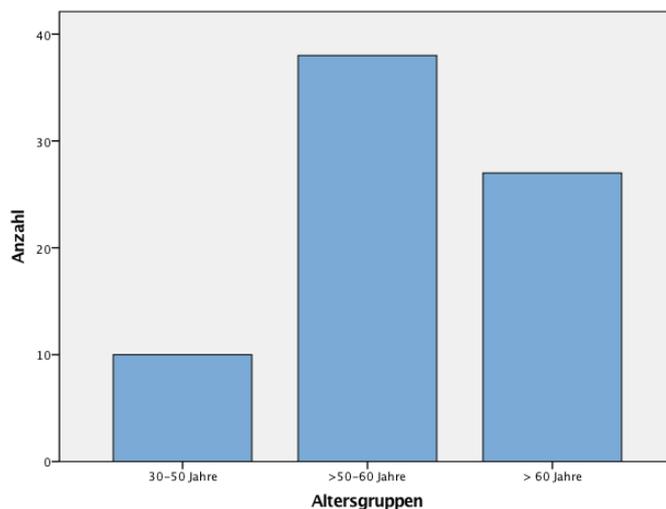


Abbildung 4: Verteilung Altersgruppen im Patientenkollektiv

#### 4.1.2 Geschlecht

Im ausgewählten Patientenkollektiv waren 60 Patienten männlich (80%) und 15 Patientinnen weiblich (20%) was einer Relation M:W von 4:1 entspricht.

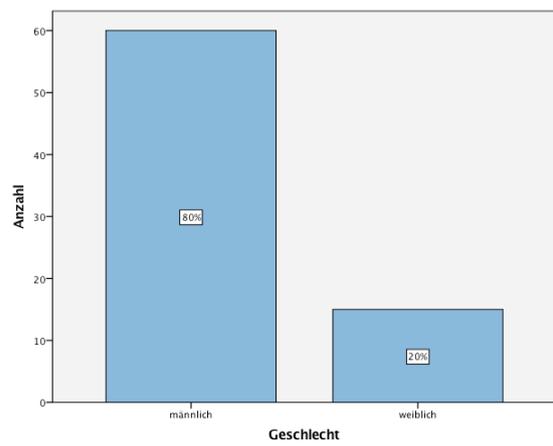


Abbildung 5: Verteilung M:W im Patientenkollektiv

#### 4.1.3 BMI

Die Unterteilung in Gewichtsklassen mithilfe des errechneten Body-Mass-Index ergab, dass 31 Patienten (41,3%) im Normalgewicht lagen, also einen errechneten BMI zwischen 18,5 und 24,9 hatten. 44 Patienten (58,7%) hatten einen BMI größer 25 und lagen damit im Übergewicht. Kein Patient hatte Untergewicht. Der BMI erstreckte sich von minimal 20 bis maximal 36 und hatte einen Mittelwert von 26,36 bei einem Medianwert von 26.

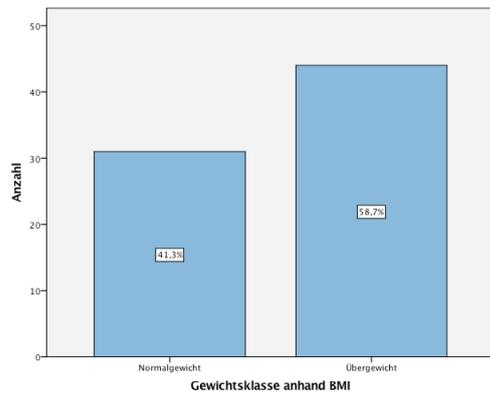


Abbildung 6: Verteilung Gewichtsklassen im Patientenkollektiv

#### 4.1.4 Zugrunde liegende Lebererkrankung

Bei allen 75 Patienten lag eine Leberzirrhose vor. Die häufigste Grunderkrankung war bei 25 Patienten eine äthyltoxische Leberzirrhose (33,3%), gefolgt von einer alleinigen Hepatitis-C-Viruserkrankung bei 24 Patienten (32%). An einer Hepatitis-B-Viruserkrankung waren 12 Patienten erkrankt (16%), wovon einer zusätzlich eine Hepatitis-D-Erkrankung hatte. Die Mischformen spielten ebenfalls eine Rolle. Bei 3 Patienten lag eine HBV und HCV-Erkrankung vor (4%) und jeweils 2 Patienten hatten zu dem HBV bzw. HCV noch eine Äthyltoxische Leberzirrhose (2,7%). Insgesamt 5 Patienten hatten eine NASH-Zirrhose (6,7%), bei weiteren 2 Patienten lagen sonstige Ursachen (2,7%), wie eine kryptogene Ursache oder das Budd-Chiari-Syndrom, vor.

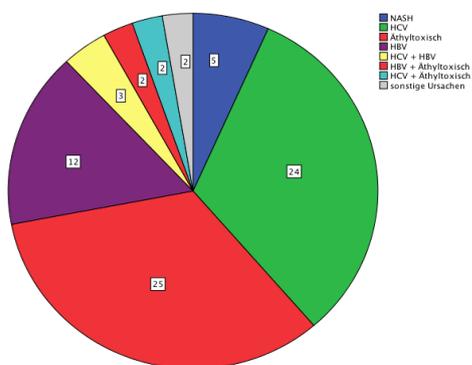


Abbildung 7: Zugrunde liegende Lebererkrankungen

#### 4.1.5 Tumorstadium bei Listung

Präoperativ befanden sich 70 Patienten (93,3%) innerhalb der Milano-Kriterien und 4 Patienten befanden sich außerhalb der Milano Kriterien (5,3%). Bei einem Patient wurde präoperativ kein HCC diagnostiziert und konnte folglich nicht innerhalb oder außerhalb dieser Kriterien sein (1,3%). Bei diesem Patient konnte aber in der histopathologischen Untersuchung ein HCC entdeckt werden.

#### 4.1.6 MELD-Werte bei Listung und Transplantation

Bei 73 Patienten konnte der LabMELD-Wert zum Zeitpunkt der Listung ausfindig gemacht werden. Dieser erstreckte sich von minimal 6 bis maximal 36, bei einem Median von 10 und einem Mittelwert von 11,6.

Der errechnete LabMELD am Transplantationstag reichte von minimal 6 bis maximal 41. Der Medianwert beträgt 10 und der Mittelwert 12,3. Des Weiteren konnte der NaMELD am Transplantationstag errechnet werden, welcher sich von minimal 2,33 bis maximal 124 erstreckt bei einem Median von 12 und einem Mittelwert von 16,7. Die Werte des LabMELD und NaMELD am Transplantationstag konnte für alle 75 Patienten ermittelt werden.

Die 70 Patienten innerhalb der Milano Kriterien erhielten einen Standard Exceptional MELD. Dieser Wert am Transplantationstag erstreckte sich von minimal 22 bis maximal 40. Der Mittelwert betrug 26,143 und der Median 25.

Der MatchMELD am Transplantationstag erstreckte sich von minimal 9 bis maximal 41 bei einem Median von 25 und einem Mittelwert von 25,52.

#### 4.1.7 Child Pugh Werte

Die Child-Pugh Werte vor der Operation konnten bei insgesamt 69 Patienten ausfindig gemacht werden, bei 6 Patienten fehlten notwendige Angaben (8%). Am häufigsten lag ein Child-Pugh-Wert A bei 40 Patienten vor (53,3%), 17 Patienten lagen innerhalb der Gruppe Child B (22,7%) und bei 12 Patienten konnte bereits ein Child-Pugh-Wert C diagnostiziert werden (16%).

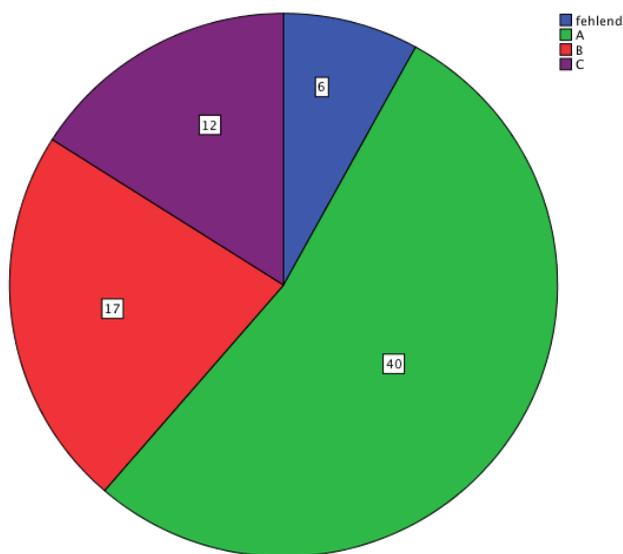


Abbildung 8: Unterteilung der Patienten nach der Child Pugh Klassifikation

#### 4.1.8 Wartezeit

Die Wartezeit vom Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant bis zum Transplantationstag lag im Median bei 189 Tagen, wobei der Mittelwert bei 465 Tagen lag, was in etwa 1 Jahr und 3 Monaten entspricht. Dabei erstreckte sich die Wartezeit auf eine geeignete Spenderleber zwischen 0 Tagen bis 10,54 Jahren. Insgesamt 24 Patienten (32%) erhielten ein geeignetes Spenderorgan innerhalb der ersten 100 Tage nach Listung bei Eurotransplant. 50 Patienten erhielten ihr Spenderorgan innerhalb 1 Jahres, 25 Patienten mussten länger als 1 Jahr warten.

Tabelle 4: Übersicht Patientenkollektiv

Patientenkollektiv		Anzahl	%	Median	Min	Max	Mittel
<b>Gesamtzahl</b>		75	100,0%				
<b>Alter</b>				58	37	70	57,8
<b>Geschlecht</b>							
	männlich	60	80,0%				
	weiblich	15	20,0%				
<b>BMI Klasse</b>							
	Untergewicht	0	0,0%				
	Normalgewicht	31	41,3%				
	Übergewicht	44	58,7%				
<b>Zugrunde liegende Lebererkrankung</b>							
	Äthyltoxisch	25	33,3%				
	HCV	24	32,0%				
	HBV	12	16,0%				
	HBV+HCV	3	4,0%				
	HCV + Äthyltoxisch	2	2,7%				
	HBV+ Äthyltoxisch	2	2,7%				
	NASH	5	6,7%				
	sonstige Ursachen	2	2,7%				
<b>Tumorstadium bei Listung</b>							
	innerhalb Milano	70	93,3%				
	außerhalb Milano	4	5,3%				
	keine Zuordnung	1	1,3%				
<b>LabMELD bei Listung</b>				10	6	36	11,6
<b>LabMELD bei Transplantation</b>				10	6	41	12,3
<b>NaMELD bei Transplantation</b>				12	2,33	124	16,7
<b>SE-MELD</b>				25	22	40	26,143
<b>CHILD</b>	A	40	53,3%				
	B	17	22,7%				
	C	12	16,0%				

## 4.2 Bridging Verfahren

67 Patienten erhielten eine Bridging Therapie vor der Transplantation (89,3%). Dabei wurde eine chirurgische Resektion bei 8 Patienten (10,7%), davon bei 4 eine Hemihepatektomie und bei 3 eine atypische Leberresektion, durchgeführt. Ein Patient wurde auswärts chirurgisch vorbehandelt. Eine alleinige Transarterielle Chemoembolisation wurde bei 40 Patienten (53,3%), eine alleinige Radiofrequenzablation bei 5 Patienten (6,7%), sowie bei einem Patient (1,3%) eine perkutane Alkoholinjektion durchgeführt. Insgesamt 12 Patienten wurden mit einer bidualen Therapie aus TACE und RFA behandelt (16%). Bei der Behandlung mit alleiniger TACE wurde diese bei 18 Patienten (45%) einmalig, bei 17 Patienten (42,5%) zweimalig, bei 2 Patienten dreimalig (5%) und bei 3 Patienten viermal (7,5%) durchgeführt. Zusammenfassend kann man sagen, dass 23 Patienten eine einmalige TACE erhielten und 29 Patienten mehrmals einer TACE unterzogen wurden.

## 4.3 Alphafetoprotein

Die am Operationstag festgestellten AFP-Werte hatten eine Spanne von minimal 1µg/l bis maximal 253µg/l. Der Mittelwert betrug 20,5 und der Median 7. Die Einteilung in zwei Gruppen mit einem AFP von kleiner gleich 20µg/l und größer 20µg/l ergaben 57 Patienten (76%) in der Gruppe der kleineren AFP-Werte und 18 Patienten (24%) in der Gruppe größer 20µg/l.

## 4.4 Organallokation

Insgesamt 47 Patienten erhielten ein Rescue Offer (sog. Beschleunigtes Allokationsverfahren) (62,7%) und 28 Patienten ein Standardangebot (37,3%).

## 4.5 Technische Aspekte

74 Patienten erhielten eine postmortale Spende (98,7%), nur 1 Patient erhielt eine Leberlebendspende (1,3%). Innerhalb der postmortalen Spenden wurden 69 Patienten eine ganze Leber (92%) und 5 Patienten (6,7%) eine gesplittete Leber, in Form eines erweiterten rechten Leberlappens (Seg 4-8), transplantiert. Die kalte Ischämiezeit der postmortalen Spenden betrug in der mittleren Dauer 09:12h. Der Median betrug 08:47h bei einer minimalen Dauer von 03:55h und einer maximalen Dauer von 18:00h. Die warme Ischämiezeit der Lebendspende betrug 00:36h.

Tabelle 5: Übersicht Bridging, AFP, Organallokation, KIZ

Patienten		Anzahl	%	Median	min	max	Mittel
<b>Gesamtzahl</b>		75	100,0%				
<b>Bridging Therapie</b>							
	ja	67	89,3%				
	nein	8	10,7%				
<b>Art Bridging</b>							
	TACE alleinig	40	53,4%				
	RFA alleinig	5	6,7%				
	TACE + RFA	12	16,0%				
	PEI	1	1,3%				
	Chirurgie	8	10,7%				
<b>Anzahl TACE</b>							
	einmal	23	30,7%				
	zweimal	22	29,3%				
	dreimal	4	5,3%				
	viermal	3	4,0%				
<b>AFP (µg/l)</b>				7	1	253	20,5
<b>Spender</b>							
	postmortal	74	98,7%				
	lebend	1	1,3%				
<b>Transplantat</b>							
	voll	69	92,0%				
	teil	5	6,7%				
	Segment V-VIII	2	2,7%				
	Segment I,IV-VIII	3	4,0%				
<b>Kalte Ischämiezeit</b>				08:47	03:5	18	09:12

## 4.6 Histologie Daten

In der histopathologischen Untersuchung konnte postoperativ bei 53 Patienten (70,7%) ein HCC bestätigt werden. 22 Patienten (29,3%) blieben ohne Tumornachweis. Die Erklärung hierfür ist, dass bei 21 Patienten der Zustand nach Bridging-Therapie vorlag (95,5%), wobei 18 Patienten lokal ablative Therapien erhielten und 3 Patienten chirurgisch reseziert wurden. Bei einem Patient konnte kein Tumor nachgewiesen werden.

### 4.6.1 Milano-Kriterien

Von den 53 histologisch nachgewiesenen HCCs lagen 35 innerhalb der Milano Kriterien (66%) und 18 Patienten außerhalb (34%). Von diesen 18 Patienten lagen jeweils 11 dennoch innerhalb der UCSF und UptoSeven Kriterien und die weiteren 7 Patienten außerhalb dieser erweiterten Kriterien.

Bezüglich der generellen Einstufung in die UCSF-Kriterien und die UptoSeven Kriterien, befanden sich 46 Patienten innerhalb (86,8%) und 7 Patienten außerhalb (13,2%) der entsprechenden Kriterien, es waren allerdings nicht dieselben Patienten.

### 4.6.2 Antwort auf die Therapie

Die Antwort auf die ablative Therapie, das sogenannte „Response to bridging“ zeigte bei 18 Patienten mit lokal ablativen Verfahren einen vollständigen Vitalitätsverlust des Tumors (24%) („complete response“), bei 37 Patienten einen teilweisen Rückgang der Vitalität (49,3%) („partial response“) und bei 4 Patienten ein weiteres Tumorwachstum (5,3%). 8 Patienten wurden präoperativ chirurgisch behandelt, daher war kein Response to bridging möglich.

#### 4.6.3 Makroskopie der explantierten Leber

Die Tumormorphologie ergab bei 22 Patienten kein Tumor (29,3%), bei 29 Patienten einen solitären Tumor (38,7%), bei 10 Patienten mehrere Knoten unilateral (13,3%) und bei 14 Patienten mehrere Knoten bilateral (18,7%).

Die Anzahl der HCC-Tumore (n=53) lag im Durchschnitt bei 2,9 Knoten pro Patient (0-15 Knoten) bei einem Median von 1,0. Dabei hatten 9 Patienten mehr als 3 Knoten (12%).

#### 4.6.4 UICC-Klassifikation

Innerhalb des Patientenkollektivs, bei denen postoperativ ein HCC nachgewiesen werden konnte (n=53), ergab die Einteilung, nach der aktuell gültigen UICC-Klassifikation, dass 25 Patienten dem Stadium I (33,3%), 26 Patienten dem Stadium II (34,7%) und 2 Patienten dem Stadium IIIA (2,7%) zugeordnet werden konnten.

#### 4.6.5 TNM-Klassifikation

Die Einteilung über die T-Stadien ergab bei 25 Patienten ein T1 Stadium (33,3%), bei 26 Patienten ein T2 Stadium (34,7%) und bei 2 Patienten ein T3a Stadium (2,7%).

Bei insgesamt 7 Patienten, die postoperativ bezüglich eines HCC bestätigt wurden, konnten in den pathologischen Berichten keine Aussagen über den Befall des Lymphsystems, der Venen bzw. des Differenzierungsgrads gemacht werden. Ein Befall des Lymphsystems konnte bei 1 Patient nachgewiesen werden, bei 2 Patienten lag ein Befall der Venen mit einem V1 Stadium vor.

#### 4.6.6 Grading

Hinsichtlich des Gradings lag bei 15 Patienten ein G1 Status vor (20%), bei 27 Patienten ein G2 Status (36%) und bei 4 Patienten ein G3 Status (5,3%). Bei 22 Patienten konnte kein Grading festgelegt werden, da histologisch kein HCC

nachgewiesen werden konnte und bei 7 Patienten wurden keine Angaben gemacht.

#### 4.6.7 Tumorinfiltration

Bei einem Patient lag eine Tumorinfiltration in die umliegenden Lymphbahnen (L1) vor (1,3%). Bei insgesamt zwei Patienten lag eine Invasion in die Blutgefäßwände der Venen vor, welche mikroskopisch sichtbar war (V1) (2,7%). Bei keinem Patient lag keine makroskopische Infiltration vor.

#### 4.6.8 Reklassifizierung der BCLC-Kriterien

Bei 53 Patienten war postoperativ eine Reklassifizierung in die „Barcelona Clinic Liver Cancer Kriterien“ möglich. Bei 22 Patienten war dies, aufgrund nicht vorhandenen Child Pugh-Werten, fehlenden Performance Status der Patienten oder histologisch nicht nachweisbaren HCC, nicht möglich.

4 Patienten konnten in die Gruppe 0 („very early stage“) (5,3%), 27 Patienten in die Gruppe A („early stage“) (36%), 11 Patienten in die Gruppe B („intermediate stage“) (14,7%) eingestuft werden. In die Gruppe C („advanced stage“) wurde kein Patient eingestuft und 11 Patienten befanden sich in Gruppe D („end stage“) (14,7%).

Tabelle 6: Histopathologische Daten

Patienten	Anzahl	%	Median	min	max	Mittel
<b>Gesamtzahl</b>	75	100,0%				
<b>postoperativ HCC</b>						
ja	53	70,7%				
nein	22	29,3%				
<b>Milano-Kriterien postoperativ</b>						
innerhalb	35	66,0%				
außerhalb	18	34,0%				
<b>USFC-Kriterien</b>						
innerhalb	46	86,8%				
außerhalb	7	13,2%				
<b>UptoSeven-Kriterien</b>						
innerhalb	46	86,8%				
außerhalb	7	13,2%				
<b>außerhalb Milano + innerhalb USFC</b>						
	11					
<b>Response to bridging</b>						
complete	18	24,0%				
partial	37	49,3%				
no response	4	5,3%				
<b>Tumormorphologie</b>						
kein Tumor	22	29,3%				
solitärer Tumor	29	38,7%				
multiple Knoten unilateral	10	13,3%				
multiple Knoten bilateral	14	18,7%				
<b>Anzahl Tumorknoten pro Patient</b>			1	0	15	2,9
<b>UICC-Klassifikation</b>						
Stadium I	25	33,3%				
Stadium II	26	34,7%				

	Stadium IIIA	2	2,7%				
<b>TNM-Klassifikation</b>							
	T1	25	33,3%				
	T2	26	34,7%				
	T3a	2	2,7%				
<b>Grading</b>							
	G1	15	20,0%				
	G2	27	36,0%				
	G3	4	5,5%				
<b>BCLC</b>							
	0	4	5,3%				
	A	27	36,0%				
	B	11	14,7%				
	C	0	0,0%				
	D	11	14,7%				

#### 4.7 Immunsuppression

Alle Patienten erhielten IL2rAb als Induktionstherapie. Die Erhaltung-IS basierte auf CNI in 63 Patienten (84%) und auf mTORi in den anderen 12 Patienten (16%)

#### 4.8 Spenderdaten

74 Patienten erhielten eine postmortale Spende (98,7%), nur 1 Patient erhielt eine Leberlebendspende (1,3%). Innerhalb der postmortalen Spenden wurde 69 Patienten eine ganze Leber (92%) und 5 Patienten eine gesplittete Leber (6,7%) transplantiert. Die postmortalen Spender der 74 Organe waren im Median 53 Jahre alt. Der jüngste Spender war 18 Jahre und der älteste

Spender 81 Jahre bei einem Mittelwert von 52,62. 51 Spender waren männlich (68%) und 23 Spender waren weiblich (31,1%).

Der Donor Risk Index (DRI) von Eurotransplant [14] konnte bei 71 Spendern ermittelt werden und erstreckte sich von 1,4 bis 2,91 bei einem Median sowie Mittelwert von 2,2.

Der allgemeine DRI konnte bei 72 Patienten berechnet werden und reicht von 1,34 bis 5,76. Der Medianwert beträgt 1,9 und der Mittelwert 2,0.

## 4.9 Follow-Up

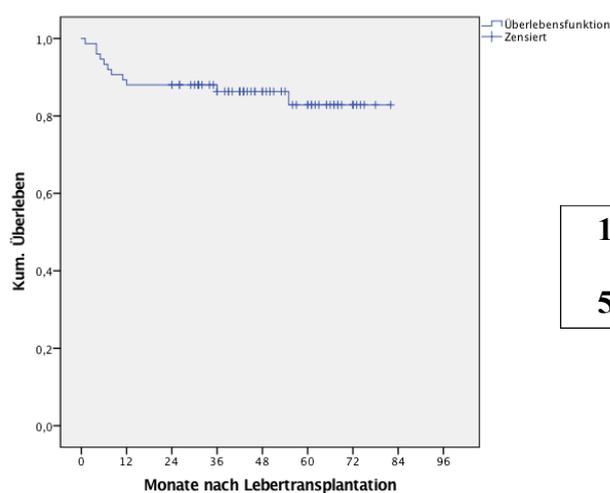
### 4.9.1 Überlebensraten und Todesursachen

Bis zum 31.12.2015, nach einer mittleren Nachsorge von 50 Monaten, waren von den 75 transplantierten Patienten 64 Patienten am Leben (85,3%), insgesamt starben 11 Patienten (14,7%) (siehe Tabelle 7). Ein Patient starb früh innerhalb der ersten 3 Monate (9,1%) an einem kardiogenen Schock aufgrund einer intraabdominellen Blutung. 7 Patienten lebten länger als 1 Monat aber starben innerhalb des ersten Jahres (63,6%) und 3 Patienten lebten länger als 1 Jahr (27,3%). Der früheste Todesfall trat nach 19 Tagen auf, der am spätesten eingetretene nach 1689 Tagen und der Mittelwert lag bei 433 Tagen. Die Todesursache lag bei zwei Patienten an einem Tumorrezidiv. Ein Patient starb aufgrund einer Legionellensepsis. Bei insgesamt 7 Patienten lag ein Multiorganversagen vor, bei 3 Patienten trat dieses aufgrund eines Transplantatversagens auf, wobei das Transplantatversagen bei 1 Patient aufgrund einer VRE-Cholangiosepsis entstand. Die anderen 4 Patienten litten an Multiorganversagen in verschiedenen Kombination, zum einen mit einer Sepsis, bei Aspergillose bei hoher IS bei Graft vs Host Disease, bei sekundärer Nachblutung nach operativer Revision eines mykotischen Aneurysmas und auf dem Boden von infektiologischen, respiratorischen, neurologischen und hepatischen Komplikationen.

Die 1 Jahres-Überlebensrate beträgt 88%, die 5 Jahres-Überlebensrate 83% (siehe Abbildung 9).

Tabelle 7: Übersicht Todesursachen

Anzahl I	Zeit nach LTX	Todesursache	mit/ohne Tumor
1	<1 Monate	kardiogener Schock aufgrund intraabdomineller Blutung	ohne Tumor
1	4 Monate	Tumorrezidiv	mit Tumor
1	4 Monate	Multiorganversagen bei Sepsis	ohne Tumor
1	5 Monate	Multiorganversagen bei Aspergillose bei hoher IS bei Graft vs Host Disease	ohne Tumor
1	6 Monate	Multiorganversagen bei sekundärer Nachblutung nach operativer Revision eines mykotischen Aneurysmas	ohne Tumor
1	7 Monate	Multiorganversagen auf dem Boden von infektiologischen, respiratorischen, neurologischen und hepatischen Komplikationen	ohne Tumor
1	8 Monate	TX-Versagen bei VRE-Cholangiosepsis mit Multiorganversagen	ohne Tumor
1	11 Monate	Transplantatversagen mit Multiorganversagen	ohne Tumor
1	12 Monate	Tumorrezidiv	mit Tumor
1	36 Monate	Transplantatversagen mit Multiorganversagen	ohne Tumor
1	55 Monate	Legionellensepsis	ohne Tumor



**1 Jahres-Überlebensrate: 88%**

**5 Jahres-Überlebensrate: 85%**

Abbildung 9: Überleben nach mean Follow Up von 50 Monaten

## 4.9.2 Tumorrezidiv

Im gesamten Patientenkollektiv bekamen nur 2 Patienten ein Tumor Rezidiv (2,7%). Bei einem Patient lagen multiple HCC Metastasen in Leber, Pleura, Lunge, Rippen und Knochen vor. In der histopathologischen Untersuchung konnte, aufgrund der Nekrosen durch die zuvor durchgeführte TACE, nicht genau identifiziert werden, ob es sich dabei um eine ungewöhnliche sarkomatoide Transformation eines HCCs oder um ein kombiniertes HCC/CCC handelte. Der Patient wurde durch eine palliative Strahlentherapie bei Schmerzen behandelt und verstarb innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation. Der andere Patient hatte ein extrahepatisches Tumor Rezidiv im Bereich des rechten Hauptbronchus, welches durch die histopathologische Untersuchung als Cholangiokarzinom identifiziert wurde. Der Patient konnte durch eine mediastinale

Strahlentherapie erfolgreich behandelt werden konnte.

Das rezidivfreie Überleben betrug nach 1 Jahr 88% und nach 5 Jahren 81%.

	Rezidiv 1	Rezidiv 2
<b>Welcher Tumor</b>	Sarkamatoide Transformation eines HCCs oder kombiniertes HCC/CCC	CCC
<b>Zeit nach Transplantation</b>	1 Monat	26 Monate
<b>innerhalb Leber</b>	ja	nein
<b>außerhalb Leber</b>	ja	ja
<b>innerhalb und außerhalb Leber</b>	ja	nein
<b>wo</b>	Leber, Pleura, Lunge, Rippen, Knochen	rechter Hauptbronchus
<b>Behandlung</b>	palliative Bestrahlung	Strahlentherapie
<b>lebt/verstorben</b>	Verstorben nach 4 Monaten nach Transplantation	Lebt bis Nachsorge 31.12.2015 (24 Monate)

Tabelle 8: Übersicht Rezidiv

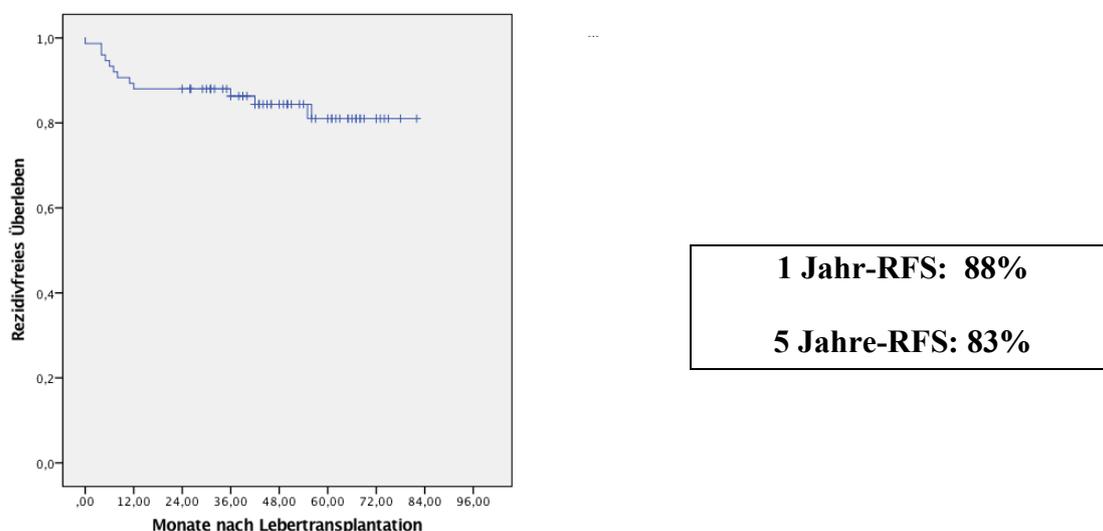


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Mean Follow Up von 50 Monaten

#### 4.9.3 Transplantat-Verlust

Insgesamt 11 Patienten verloren ihr Transplantat (14,7%). 6 Patienten verloren ihr Transplantat früh innerhalb der ersten 3 Monate (8%), 5 Patienten nach 3 Monaten oder später (6,7%). Die Ursache hierfür konnte in 4 Fällen bei einer primären Nichtfunktion der Spenderleber (PNF) (5,3%), in weiteren 4 Fällen aufgrund von biliären Komplikationen unter anderem einer ITBL und VRE-Cholangiosepsis (5,3%) gefunden werden. Die weiteren Ursachen waren jeweils eine Thrombose der A. hepatica (HAT), eine kombinierte Thrombose der A. hepatica (HAT) und Pfortader (PVT), sowie Metastasen eines gering differenzierten, großzelligen, neuroendokrinen Karzinoms in der der Spenderleber (1,3%). 10 Patienten wurden nach dem Transplantatverlust retransplantiert, wovon 3 Patienten starben. 1 Patient starb bevor eine Retransplantation möglich wurde.

Tabelle 9: Übersicht Transplantatversagen

wann	Ursache	Therapie	lebt	Todesursache
< 3 Monate	primäre Nichtfunktion der Spenderleber (PNF)	Re-LTX	nein	Multiorganversagen durch diverse Komplikationen
< 3 Monate	LTX-Versagen bei A. hepatica Thrombose (HAT)	Re-LTX	ja	
< 3 Monate	primäre Nichtfunktion der Spenderleber (PNF)	Re-LTX	ja	
< 3 Monate	LTX Versagen bei Thrombose der A. hepatica und Portalvene	Re-LTX	nein	Legionellensepsis
< 3 Monate	primäre Nichtfunktion der Spenderleber (PNF)	Re-LTX	nein	Multiorganversagen bei Aspergillose bei hoher IS bei Graft vs Host Disease
< 3 Monate	primäre Nichtfunktion der Spenderleber (PNF) nach LDLT	Re-LTX	ja	
> 3 Monate	LTX Versagen bei biliärer Komplikation	Re-LTX	ja	
> 3 Monate	LTX Versagen bei VRE Cholangiosepsis	keine	nein	TX-Versagen bei VRE-Cholangiosepsis mit Multiorganversagen
> 3 Monate	LTX Zirrhose bei ITBL	Re-LTX	ja	
> 3 Monate	Lebermetastasen von Spenderleber	Re-LTX	ja	
> 3 Monate	LTX Versagen bei biliärer Komplikation	Re-LTX	ja	

#### 4.9.4 Überleben und Rezidive in Abhängigkeit verschiedener Parameter (siehe Tabelle 10)

##### 4.9.4.1 Alter

Die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ergab, dass am Ende der Studie, von der Patientengruppe unter 60 Jahren, 5 Patienten verstorben sind und 40 noch am Leben sind, was einem Überleben von 88,9% entspricht. Die Überlebensrate nach 1 Jahr beträgt hier 91%, nach 5 Jahren 88%. Von der Patientengruppe über 60 Jahre starben 6 Patienten und 24 lebten, was einem Überleben von 80% entspricht. Die Überlebensrate nach 1 Jahr beträgt 83% und nach 5 Jahren 75%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,295).

In der Altersgruppe über 60 Jahre ist auffällig, dass 5 von 6 Patienten früh innerhalb eines Jahres starben. Die Todesursachen hierfür lagen an einem Tumorrezidiv mit multiple Metastasen in Leber, Pleura, Lunge, Rippe, Knochen, bei den anderen 4 Patienten an Multiorganversagen kombiniert mit Sepsis, Aspergillose bei hoher IS bei Graft vs Host Disease (GVHD) sowie bei Transplantatversagen und Transplantatversagen aufgrund einer VRE-Cholangiosepsis.

Das rezidivfreie Überleben beträgt in der Gruppe der unter 60 jährigen nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 96%, und in der Gruppe der über 60 jährigen sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 97%. Es liegt bei einem p-Wert von 0,753 kein signifikanter Unterschied vor.

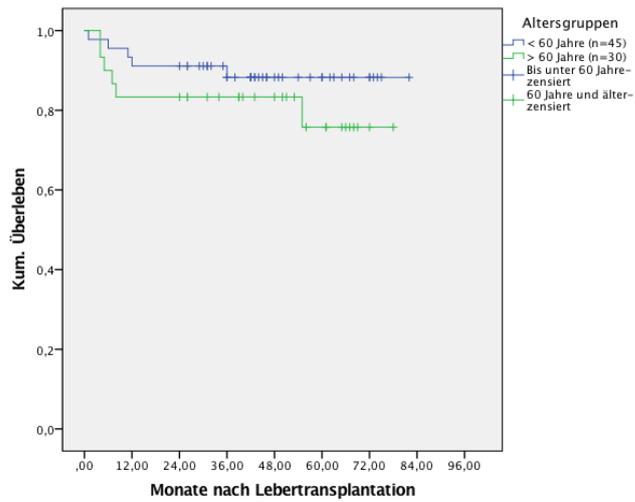


Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit von Altersgruppen größer/kleiner als 60 Jahre

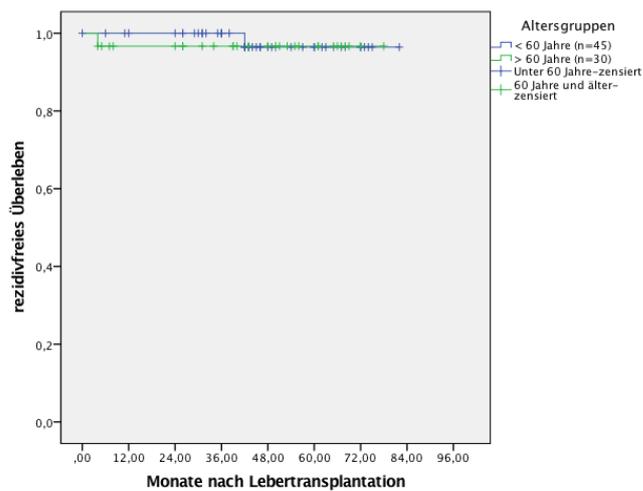


Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Altersgruppen unter/über 60 Jahre

## 4.9.4.2 BMI

Das Überleben in Abhängigkeit vom BMI ergibt eine 1 bzw. 5 Jahres-Überlebensrate in der Gruppe mit Normalgewicht von 90% bzw. 86%, sowie in der Gruppe der Übergewichtigen von 86% bzw. 80%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,682).

Das rezidivfreie Überleben beträgt in der Gruppe der Normalgewichtigen sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%, in der Gruppe der Übergewichtigen nach 1 Jahr 98% und nach 5 Jahren 93%, dabei liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,218).

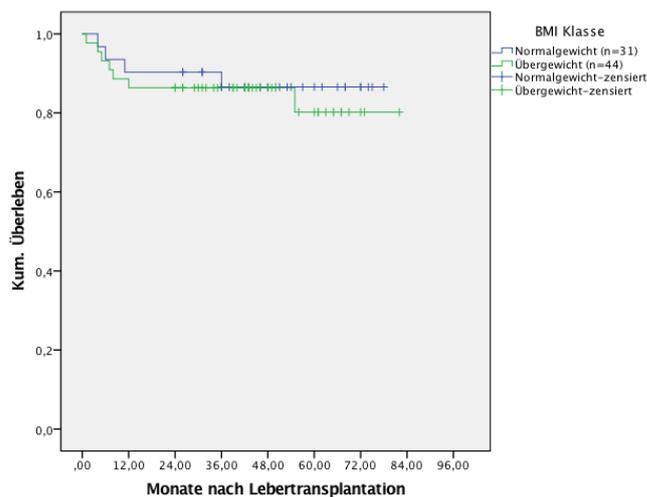


Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse

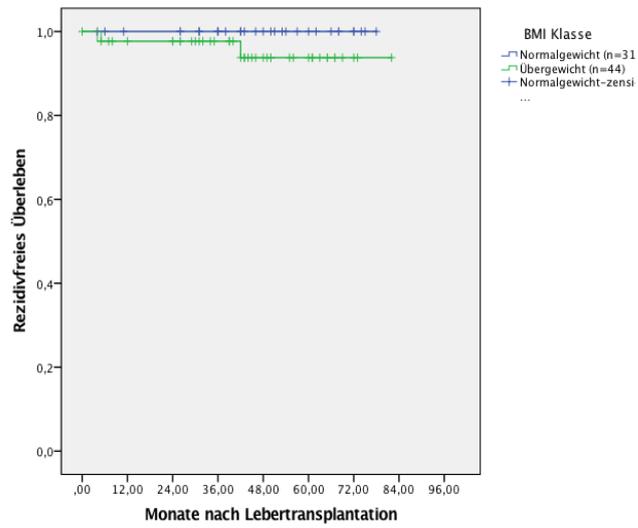


Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse

## 4.9.4.3 Wartezeit

Das kumulative Überleben beträgt nach 1 Jahr 90% und nach 5 Jahren 87% bei einer Wartezeit kürzer als 1 Jahr. Bei einer längeren Wartezeit als 1 Jahr beträgt es nach 1 Jahr 84% und nach 5 Jahren 67%, dabei liegt bei einem p-Wert von 0,298 kein signifikanter Unterschied vor.

Das rezidivfreie Überleben beträgt bei einer Wartezeit kürzer als 1 Jahr sowohl nach 1 wie auch nach 5 Jahren 98%. Bei einer Wartezeit länger als 1 Jahr beträgt es nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 89%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,525).

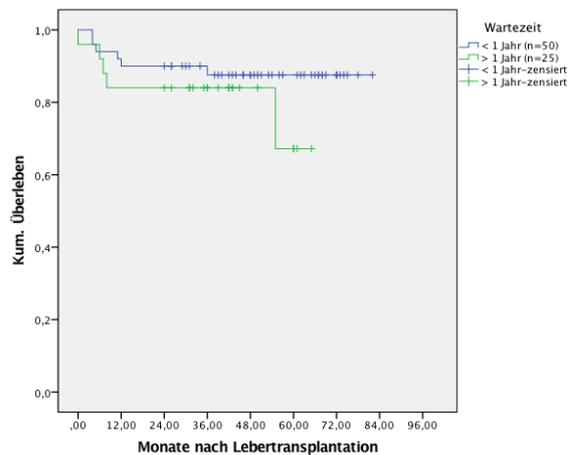


Abbildung 15: Überleben in Abhängigkeit von der Wartezeit

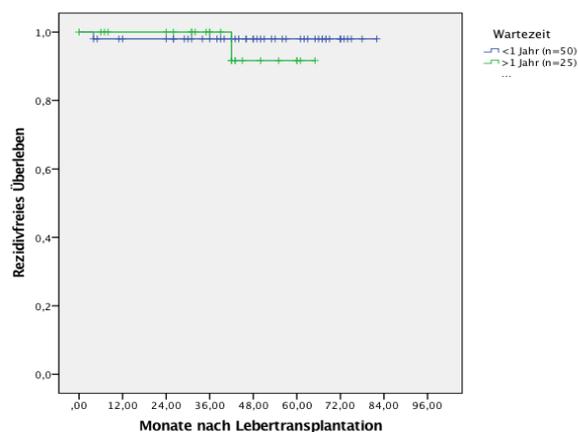


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Wartezeit

#### 4.9.4.4 Bridging Verfahren

Das Überleben der Patienten die eine präoperative Bridging-Therapie erhielten, (n=67) beträgt nach 1 Jahr 88% und nach 5 Jahren 86%. Das Überleben ohne Bridging Therapie beträgt nach 1 Jahr 88% und nach 5 Jahren 44% (p-Wert 0,378). Das Überleben nach einer bidualen Anwendung aus TACE und RFA beträgt nach 1 Jahr 92% und nach 5 Jahren 81%. Bei alleiniger TACE nach 1 und nach 5 Jahren 88% und bei alleiniger RFA nach 1 Jahr 94% und nach 5 Jahren 87%. Bei einem p-Wert von 0,587 liegt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der durchgeführten Bridging Therapie vor.

Das Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der TACE Anwendungen beträgt bei einmaliger Anwendung nach 1 Jahr 96% und nach 5 Jahren 91%, nach mehrmaliger Anwendung nach 1 und nach 5 Jahren 83%, dabei ist kein signifikanter Unterschied erkennbar (p-Wert 0,487).

Das Rezidivfreie Überleben beträgt nach einer präoperativen Bridging Therapie nach 1 Jahr 98% und nach 5 Jahren 96%. Ohne präoperatives Bridging beträgt das RFS sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%. Es liegt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens vor (p-Wert 0,620). Das RFS nach Anwendung einer bidualen Therapie aus TACE und RFA beträgt nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 83%, bei der alleinigen TACE beträgt es nach 1- und nach 5 Jahren 97% und bei der alleinigen RFA Anwendung beträgt das RFS sowohl nach 1 Jahr als auch nach 5 Jahren 100%. Hier liegt ebenfalls kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,535).

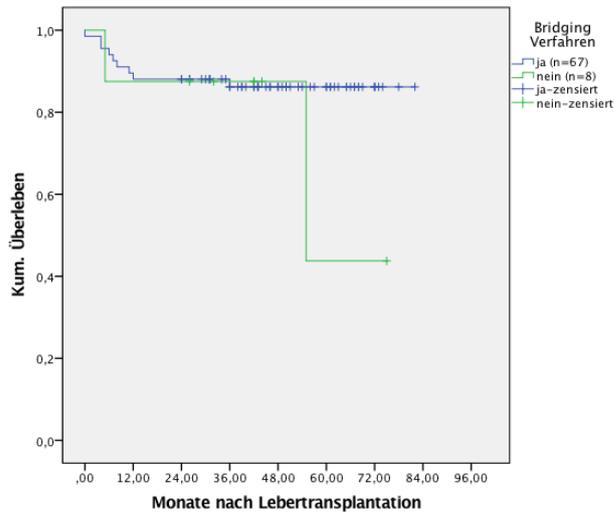


Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit vom Bridging Verfahren

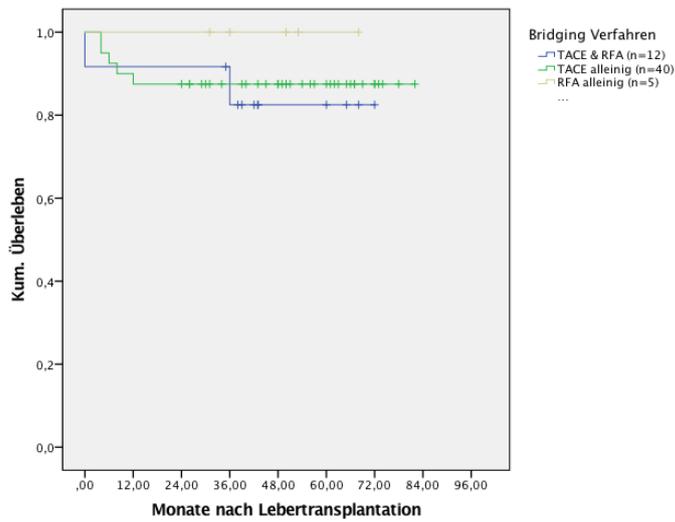


Abbildung 18: Überleben in Abhängigkeit von der Art des Bridging Verfahrens

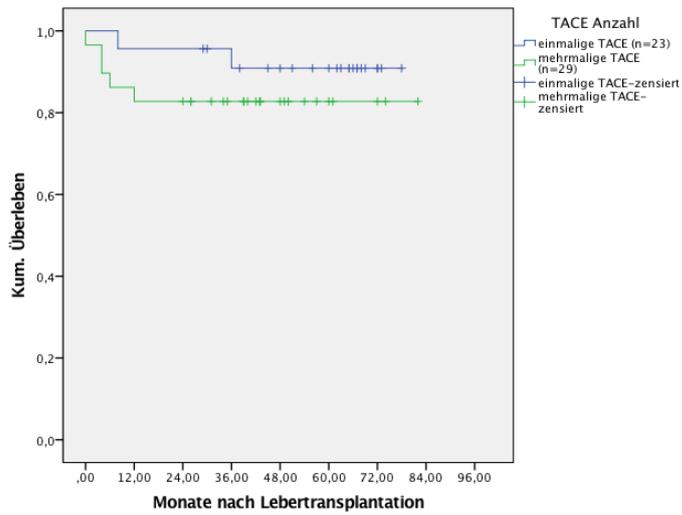


Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der TACE Anwendungen

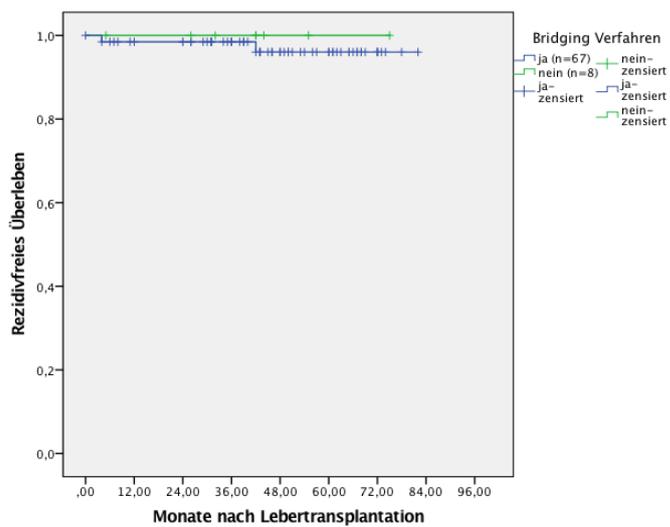


Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben abhängig von der Anwendung eines Bridging Verfahrens

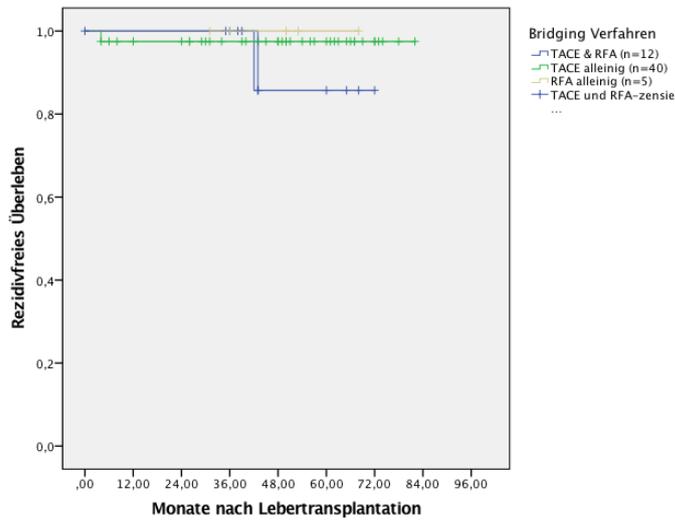


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Art des Bridging Verfahrens

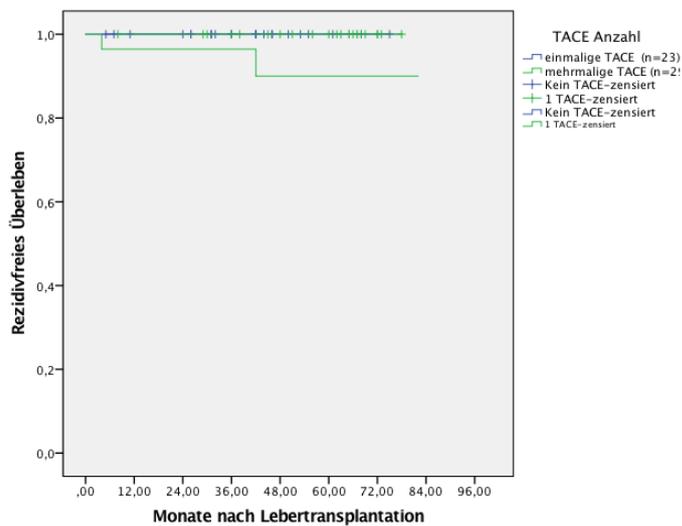


Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der einmaligen/mehrmaligen TACE Anwendung

#### 4.9.4.5 MELD Score

##### 4.9.4.5.1 LabMELD

Für das Überleben in Abhängigkeit des LabMELDs am Transplantationstag, wurden die Patienten in 2 verschiedene Gruppen kleiner gleich 10 und größer als 10 eingeteilt. Das Überleben in der Gruppe mit einem LabMELD kleiner gleich 10 beträgt nach 1 Jahr 95% und nach 5 Jahren 86%. Das Überleben in der Gruppe mit einem LabMELD größer 10 beträgt nach 1 Jahr 86% und nach 5 Jahren 81%. Bei einem p-Wert von 0,770 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Das rezidivfreie Überleben beträgt in der Gruppe kleiner gleich 10 sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 97%, in der Gruppe mit einem LabMELD größer als 10 nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 95%. Bei einem p-Wert von 0,952 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

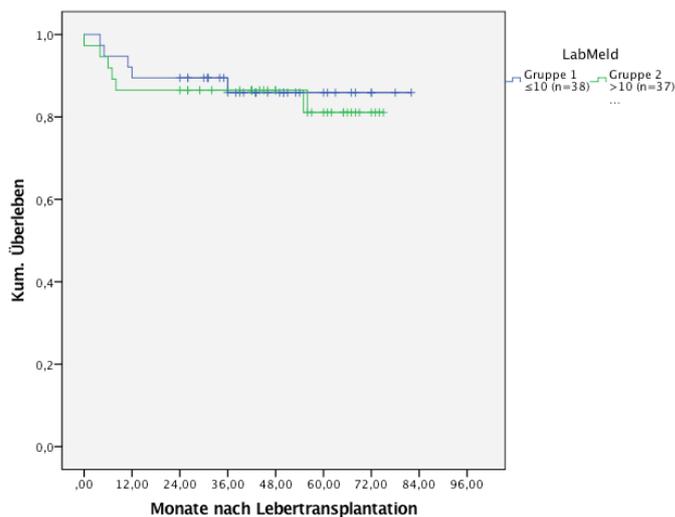


Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit vom Lab-MELD am Transplantationstag

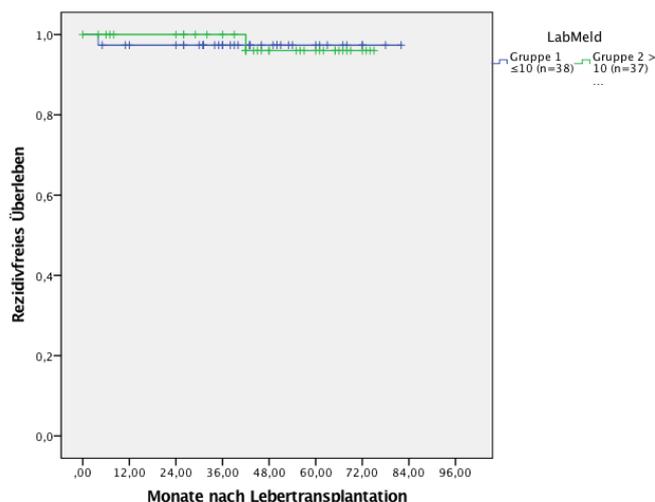


Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom LabMELD am Transplantationstag

#### 4.9.4.5.2 NaMELD

Das Überleben in Abhängigkeit vom NaMELD am Transplantationstag wurde ebenfalls in 2 Gruppen bestimmt, wobei die Patienten in Gruppe 1 einen NaMELD kleiner gleich 12 und in Gruppe 2 größer 12 hatten. Das Überleben in der ersten Gruppe beträgt nach 1 Jahr 90% und nach 5 Jahren 86%, in der Gruppe zwei nach 1 Jahr 86% und nach 5 Jahren 80%. Bei einem p-Wert von 0,694 liegt ein kein signifikanter Unterscheid vor.

Das rezidivfreie Überleben derjenigen Patienten die einen NaMELD kleiner gleich 12 hatten beträgt sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 97%, diejenigen Patienten die einen Wert größer als 12 hatten lebten nach 1 Jahr zu 100% und nach 5 Jahren zu 95% ohne Rezidiv. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,983).

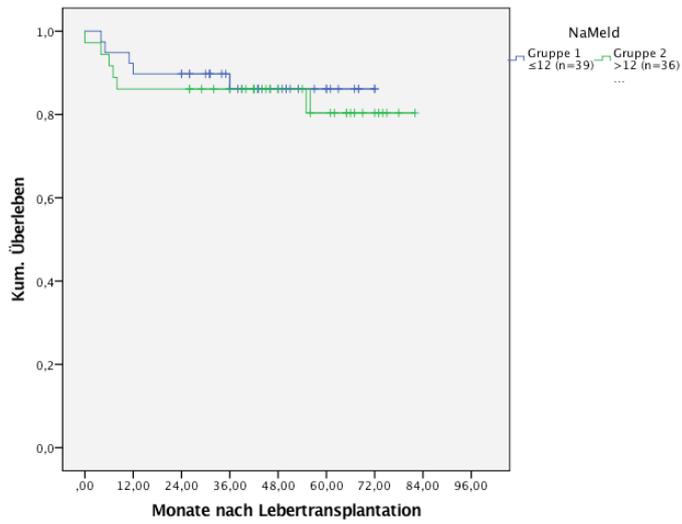


Abbildung 25: Überleben in Abhängigkeit vom NaMELD

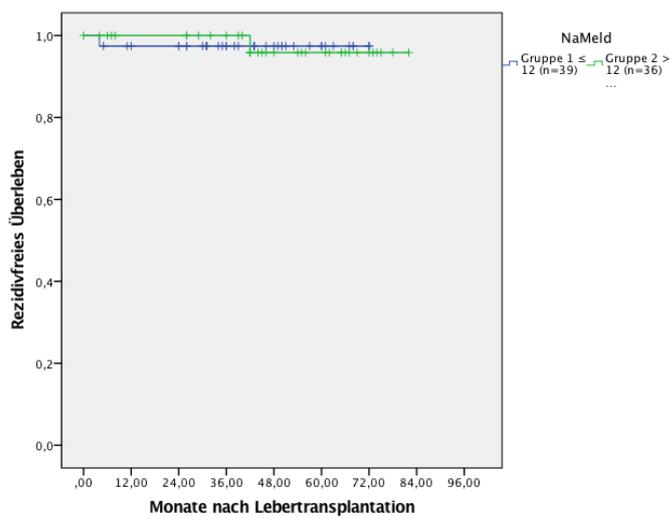


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom NaMELD

#### 4.9.4.5.3 Standard Exceptional MELD

Die Einteilung in 2 Gruppen erfolgte bei einem Wert von kleiner und größer gleich 25. Das Überleben in der Gruppe mit einem SEMELD kleiner als 25 beträgt nach 1 Jahr 90% und nach 5 Jahren 87%. Das Überleben in der Gruppe größer gleich 25 beträgt sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 87%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,857).

Das rezidivfreie Überleben beträgt in der Gruppe der Patienten mit einem SEMELD kleiner 25 sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 97%, in der Gruppe mit einem Wert größer gleich 25 nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 92%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,727).

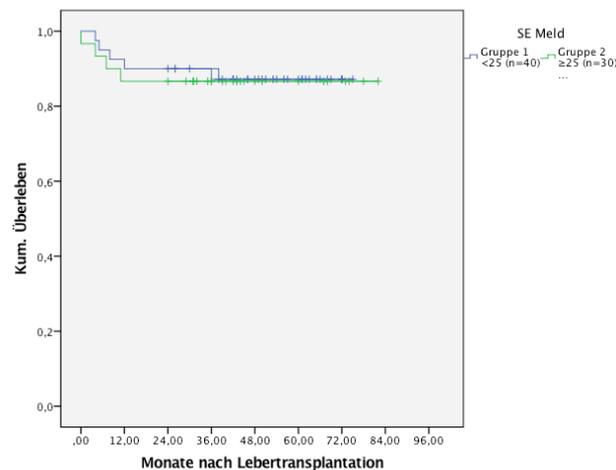


Abbildung 27: Überleben in Abhängigkeit vom Standard Exceptional MELD

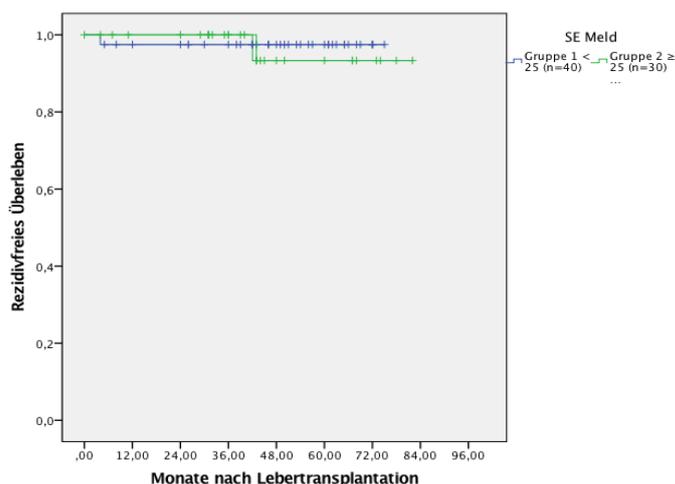


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom SE MELD

#### 4.9.4.5.4 Match MELD

Zur Analyse des Match MELD wurden die Patienten ebenfalls in 2 Gruppen kleiner 25 und größer gleich 25 eingeteilt. Das Überleben in der Gruppe mit einem Match MELD kleiner 25 beträgt nach 1 Jahr 89% und nach 5 Jahren 81%, in der Gruppe größer gleich 25 beträgt das Überleben sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 87%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,887).

Das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Match MELD beträgt in der Gruppe mit einem Wert kleiner 25 sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 98%, in der Gruppe mit einem Wert größer gleich 25 beträgt es nach einem Jahr 100% und nach 5 Jahren 92%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,686).

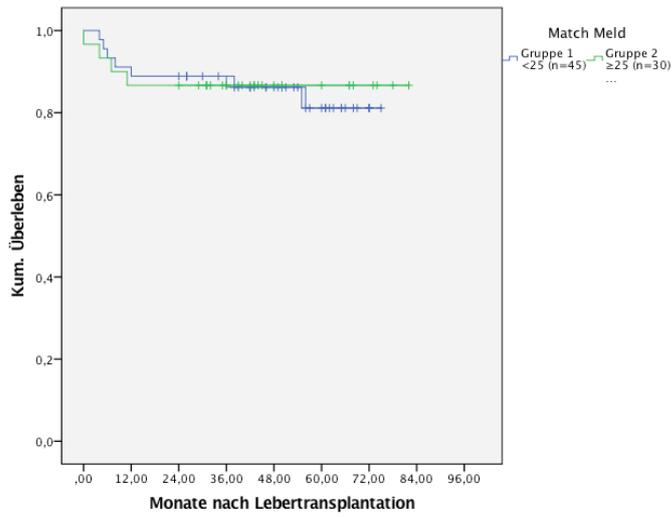


Abbildung 29: Überleben in Abhängigkeit vom Match MELD

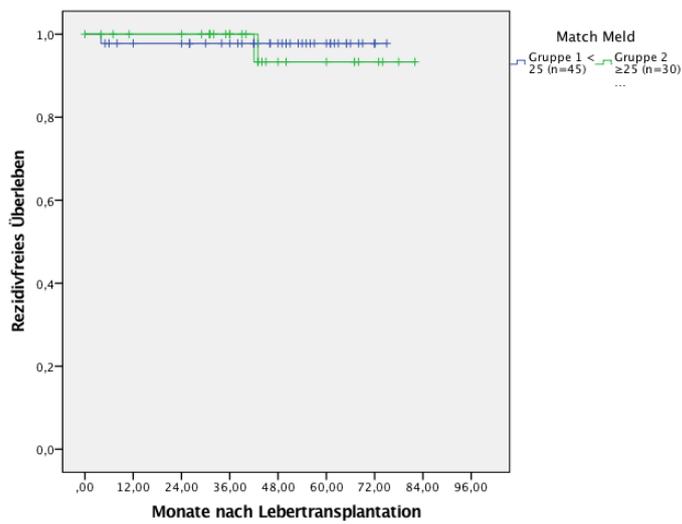


Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Match MELD

#### 4.9.4.5 Alphafetoprotein

Die Überlebensraten der Patienten mit AFP-Werten am Transplantationstag kleiner  $20\mu\text{g/l}$  beträgt nach einem Jahr 89% und nach 5 Jahren 85%. In der Patientengruppe größer  $20\mu\text{g/l}$  liegt die Überlebensrate nach einem Jahr bei 83% und nach 5 Jahren lediglich bei 60%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,341).

Das rezidivfreie Überleben bei einem AFP kleiner als  $20\mu\text{g/l}$ , in dieser Gruppe sind auch die 2 Patienten mit Rezidiv, liegt nach 1 Jahr bei 98% und nach 5 Jahren bei 95%. Bei den Patienten mit einem AFP Wert größer  $20\mu\text{g/l}$  sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren bei 100%, auch hier liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,436).

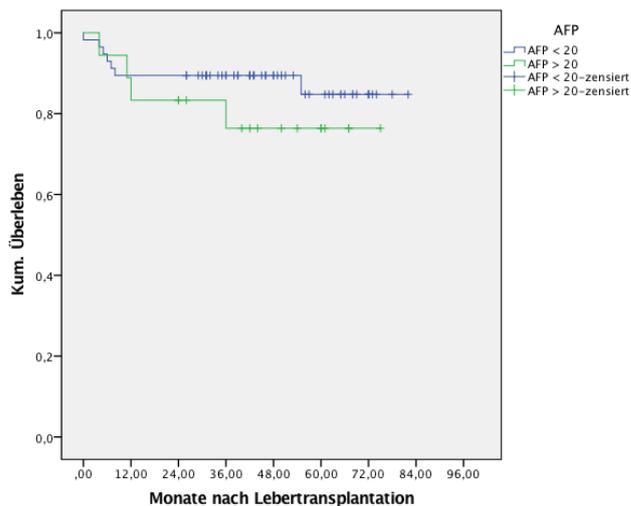


Abbildung 31: Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert am Transplantationstag

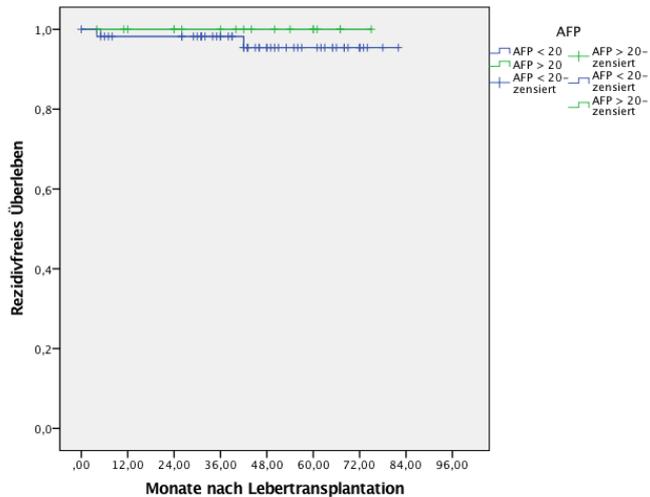


Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert am Transplantationstag

#### 4.9.4.6 Milano Kriterien

Das 1 und 5 Jahres-Überleben der Patienten, welche histologisch innerhalb der Milano-Kriterien waren (n=35) beträgt 83%. Das Überleben derjenigen die außerhalb dieser Kriterien waren (n=18) beträgt nach 1 Jahr 94% und nach 5 Jahren 77%. Bei einem p-Wert von 0,776 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Das rezidivfreie Überleben beträgt innerhalb der Milano Kriterien nach 1 Jahr 97% und nach 5 Jahren 92% und außerhalb der Milano Kriterien sowohl nach 1 also auch nach 5 Jahren 100%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,293).

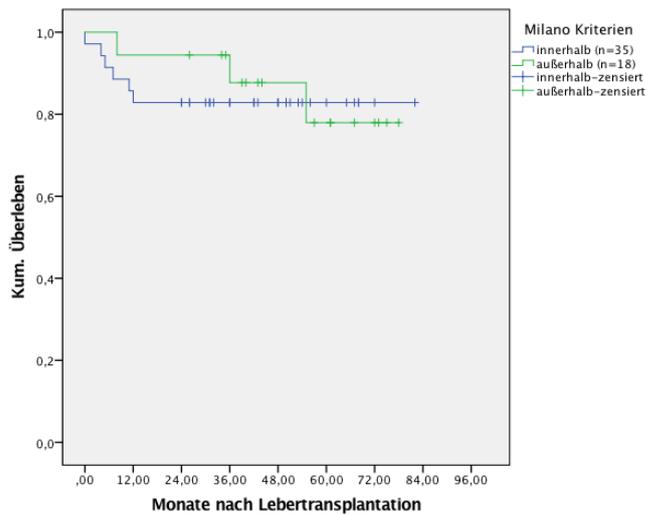


Abbildung 33: Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Untersuchung innerhalb/außerhalb der Milano Kriterien

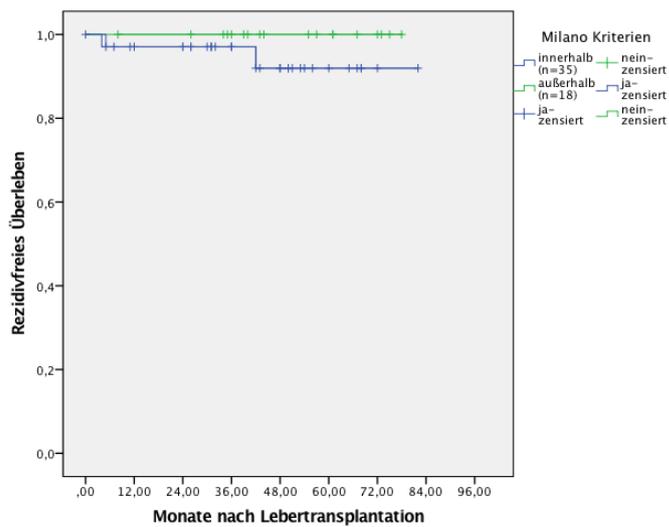


Abbildung 34: Rezidivfreies Überleben innerhalb/außerhalb der Milano Kriter

## 4.9.4.7 UCSF Kriterien

Das Überleben der Patienten innerhalb der USFC Kriterien (n=46) beträgt sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren jeweils 85%. Das Überleben derjenigen Patienten außerhalb dieser Kriterien (n=7) beträgt nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 60%.

Das rezidivfreie Überleben beträgt für die Patienten innerhalb der USFC Kriterien (n=46) nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 94%. Für die Patienten außerhalb dieser Kriterien beträgt es sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren jeweils 100%.

Es liegt weder für das kumulative noch für das rezidivfreie Überleben ein signifikanter Unterschied vor (p-Werte 0,571 und 0,551).

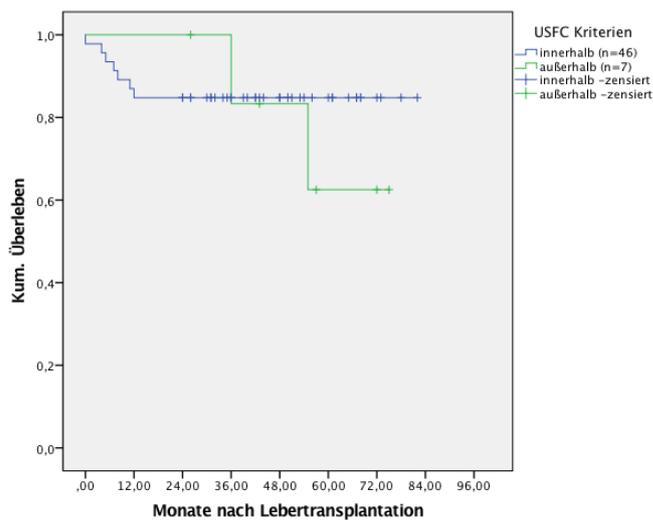


Abbildung 35: Überleben in Abhängigkeit der Einstufung innerhalb/außerhalb USFC-Kriterien

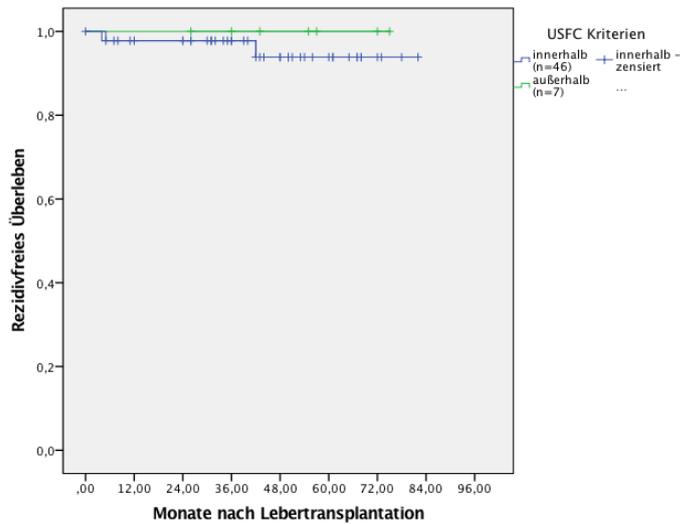


Abbildung 36: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von innerhalb/außerhalb USFC-Kriterien

Insgesamt lagen 11 Patienten außerhalb der Milano Kriterien, aber dennoch innerhalb der USFC-Kriterien. Das Überleben dieser Patienten beträgt sowohl nach 1 Jahr als auch nach 5 Jahren 91%. Es traten keine Rezidive auf.

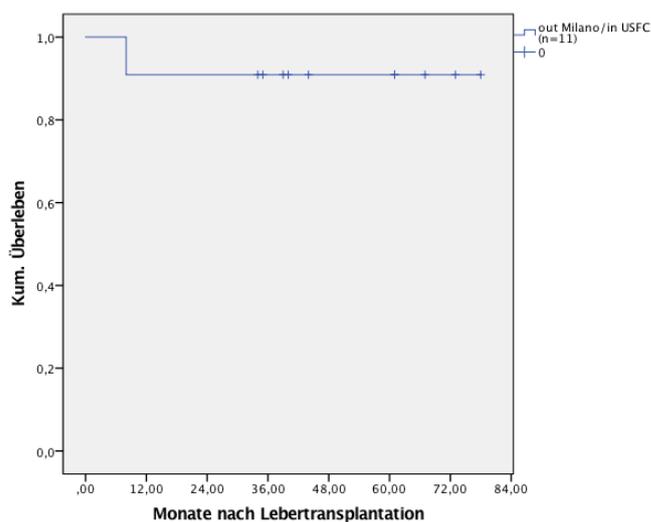


Abbildung 37: Überleben in Abhängigkeit der Tatsache dass sie außerhalb der Milano aber innerhalb der USFC-Kriterien liegen

#### 4.9.4.8 UptoSeven Kriterien

Die 5 Jahres-Überlebensrate der Patienten innerhalb der UptoSeven Kriterien beträgt 79%, die außerhalb 82%. Dabei liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,757).

Das rezidivfreie Überleben innerhalb der UptoSeven Kriterien beträgt nach 1 Jahr 98% und nach 5 Jahren 94%. Das rezidivfreie Überleben außerhalb dieser Kriterien beträgt sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%. Bei einem p-Wert von 0,578 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

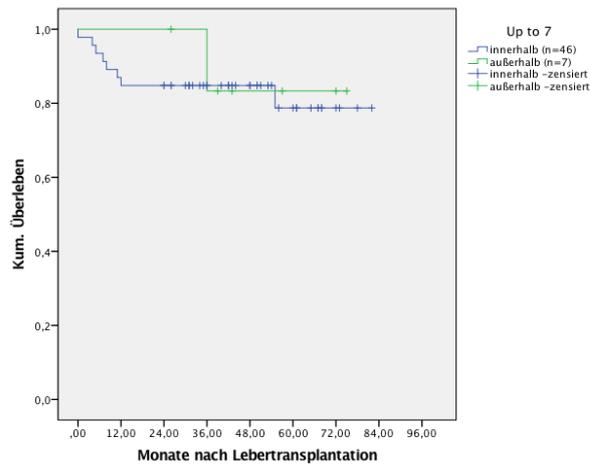


Abbildung 38: Überleben in Abhängigkeit von Up to Seven Kriterien

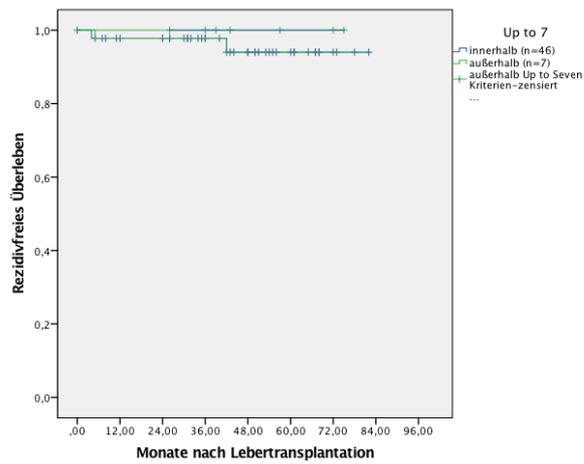


Abbildung 39: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Up to Seven Kriterien

## 4.9.4.9 BCLC Kriterien

Das Überleben in Abhängigkeit der reklassifizierten BCLC Kriterien beträgt in der Klasse 0 („very early stage“) nach sowohl nach 1 Jahr als auch nach 5 Jahren 100%, in der Klasse A („early stage“) nach 1 Jahr 81% und nach 5 Jahren 60%, in der Klasse B („intermediate stage“) nach 1 Jahr und nach 5 Jahren 100% und in der Klasse D („end stage“) sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 73%. In die Klasse C („advanced stage“) konnte kein Patient eingeteilt werden. Hinsichtlich der Signifikanz liegt kein Unterschied vor (p-Wert 0,261).

Das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von den BCLC Kriterien beträgt in der Klasse 0 („very early stage“) nach 1 und nach 5 Jahren 100%, in der Klasse A („early stage“) nach 1 Jahr 96% und nach 5 Jahren 89%, in der Klasse B („intermediate stage“) sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100% und in der Klasse D („end stage“) ebenfalls sowohl nach einem als auch nach 5 Jahren 100%. In die Klasse C („advanced stage“) konnte kein Patient eingeteilt werden. Hinsichtlich der Signifikanz liegt bei einem p-Wert von 0,53 kein relevanter Unterschied vor.

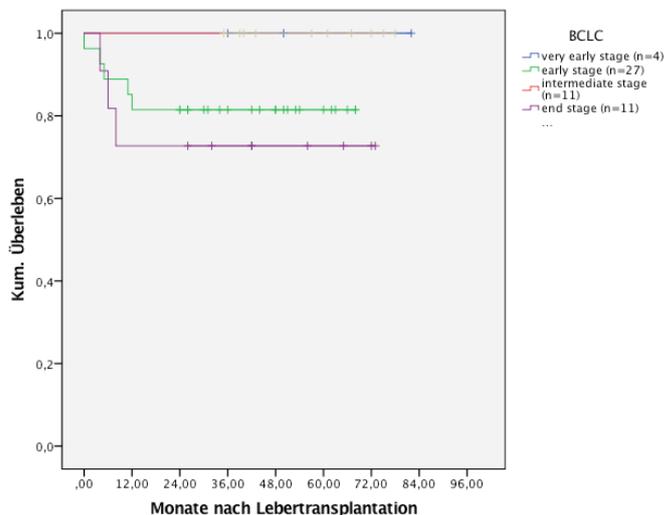


Abbildung 40: Überleben in Abhängigkeit der BCLC Kriterien

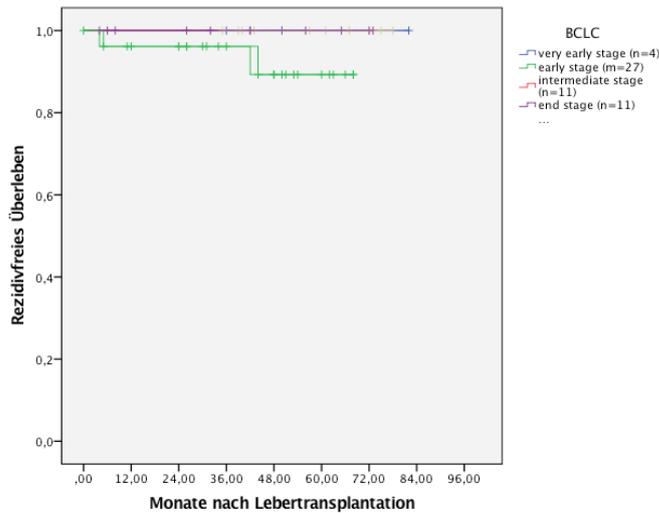


Abbildung 41: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von den BCLC Kriterien

#### 4.9.4.10 Grading

Das Überleben in Abhängigkeit von der Klasse des Gradings beträgt für die Patienten mit G1 (n=15) nach 1 Jahr 87% und nach 5 Jahren 76%. Für die G2 Patienten (n=27) nach 1 Jahr 96% und nach 5 Jahren 91%. Für diejenigen mit G3 nach 1 Jahr 50%. Bei einem p-Wert von 0,012 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Das rezidivfreie Überleben beträgt bei G1 sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%, bei G2 nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 94% und bei G3 nach 1 Jahr 75%. Auch hier liegt mit einem p-Wert von 0,05 ein signifikanter Unterschied vor.

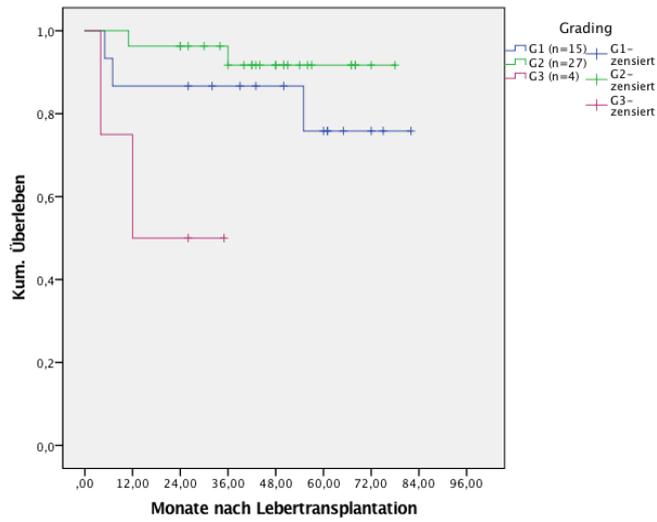


Abbildung 42: Überleben in Abhängigkeit vom Grading

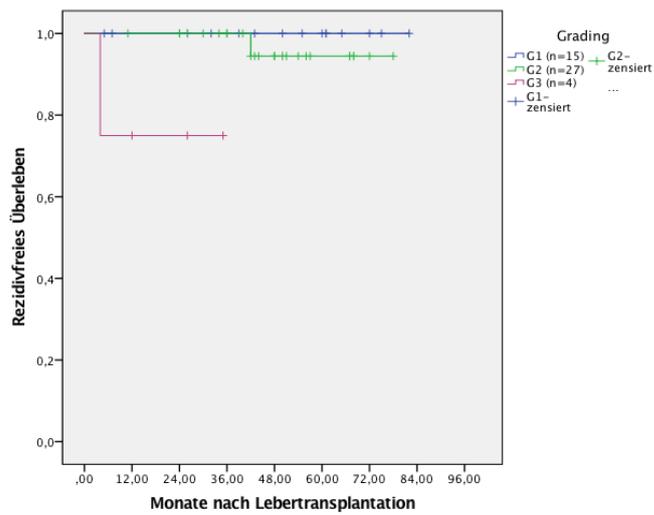


Abbildung 43: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading

## 4.9.4.11 Response to bridging

Insgesamt konnte bei 18 Patienten ein „complete response“ der Vitalität auf die Bridging Therapie nachgewiesen werden. Diese Patienten mit „complete response“ haben eine 1 Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate von 89% und rezidivfreie Überlebensrate von 100%. Bei 37 Patienten lag ein „partial response“ vor und diese haben eine 1 Jahres-Überlebensrate von 86% und 5-Jahres Überlebensrate von 83%.

Das rezidivfreie Überleben in dieser Gruppe beträgt nach 1 Jahr 97% und nach 5 Jahren 93%. Bei 4 Patienten lag eine Tumorprogression vor, diese haben ein 1 und 5 Jahres Überleben, sowie rezidivfreie Überlebensrate von jeweils 100%. Es liegt weder für das kumulative noch für das rezidivfreie Überleben ein signifikanter Unterscheid vor (p-Werte 0,642 und 0,536).

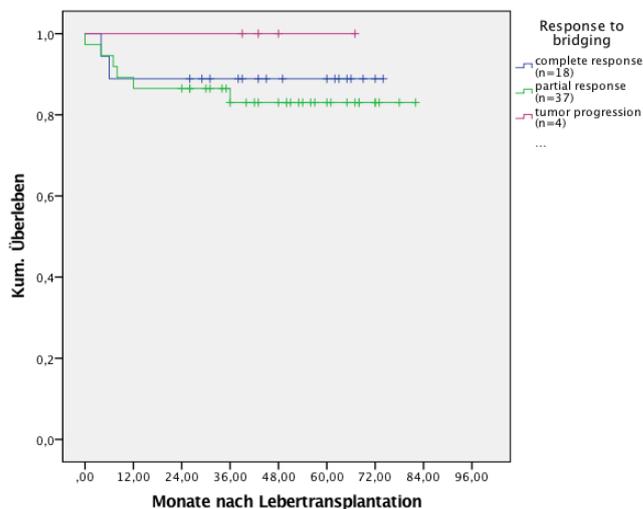


Abbildung 44: Überleben in Abhängigkeit von Response to bridging

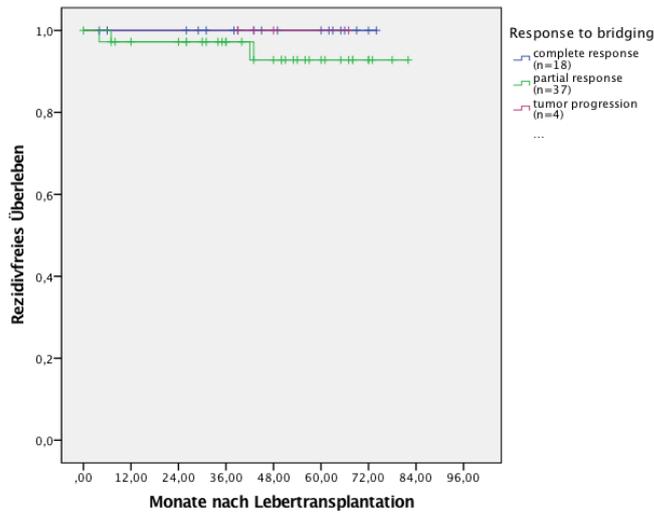


Abbildung 45: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Response to bridging

#### 4.9.3.12 Anzahl Tumorknoten

Das Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Tumorknoten beträgt bei bis zu 3 Knoten sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 84% und bei mehr als 3 Tumorknoten nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 60%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,796).

Das rezidivfreie Überleben beträgt bei bis zu 3 Knoten nach einem Jahr 98% und nach 5 Jahren 94%. Bei mehr als 3 Knoten beträgt das rezidivfreie Überleben sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%. Auch hier liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,522).

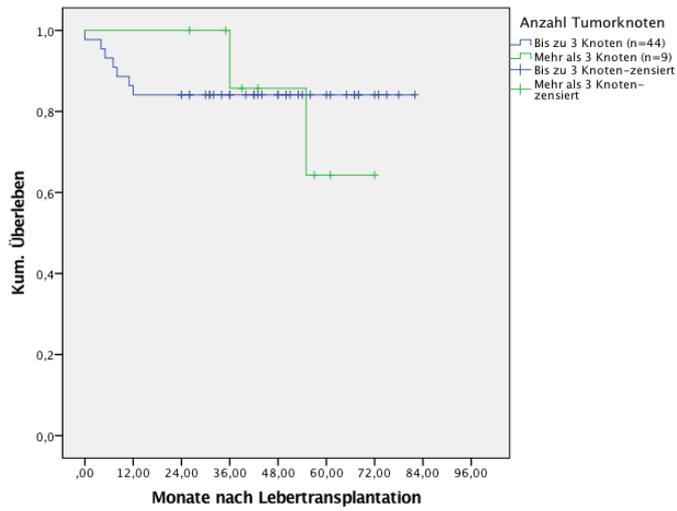


Abbildung 46: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten

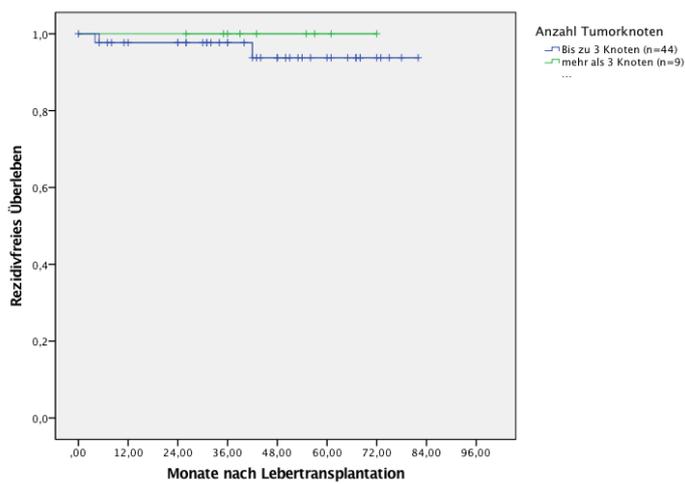


Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten

## 4.9.3.13 Organangebot

Das Überleben in Abhängigkeit vom Organangebot beträgt bei einem Standard Angebot sowohl nach 1 Jahr 89% als auch nach 5 Jahren 89%, bei einem Rescue Offer beträgt es nach 1 Jahr 87% und nach 5 Jahren 80%. Es besteht kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,545).

Das rezidivfreie Überleben beträgt nach einem Standard Angebot nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 91%, bei einem Rescue Offer sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 98%. Es besteht kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,643).

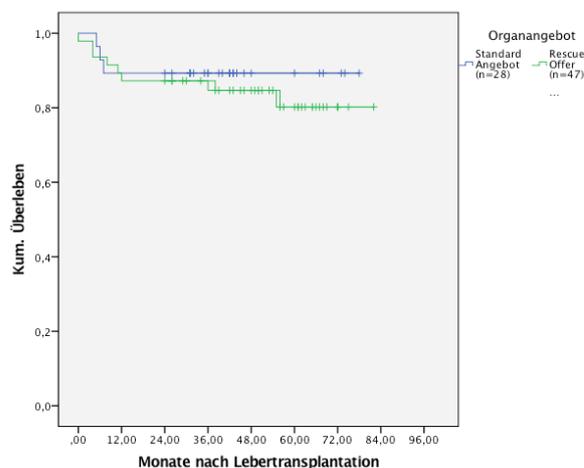


Abbildung 48: Überleben in Abhängigkeit vom Organangebot

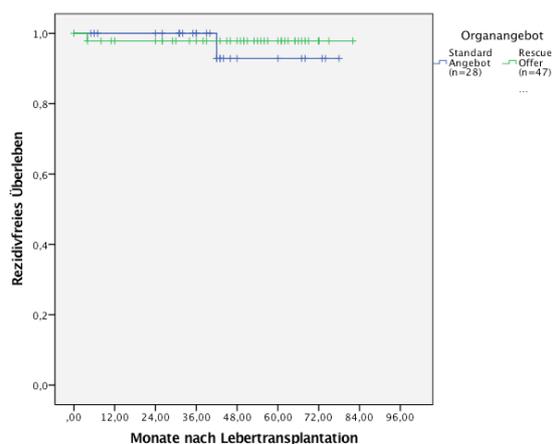


Abbildung 49: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Organangebot

## 4.9.3.14 Immunsuppression

Das Überleben der Patienten in der Gruppe mit mTor-freier Immunsuppression beträgt nach 1 Jahr 86% und nach 5 Jahren 84%. In der Gruppe mit mTor-Inhibitor Immunsuppression beträgt das Überleben nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 85%. Der p-Wert beträgt 0,442. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Das rezidivfreie Überleben der Gruppe der Immunsuppressiva ohne mTor-Inhibitoren beträgt nach 1 Jahr 98% und nach 5 Jahren 95%, in der Gruppe mit mTor-Inhibitoren beträgt sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 100%. Es besteht kein signifikanter Unterschied, der p-Wert beträgt 0,522.

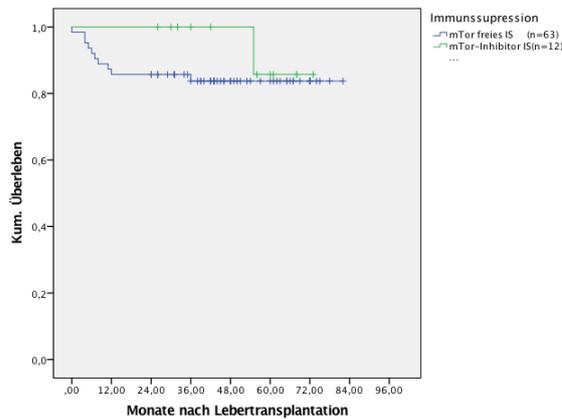


Abbildung 50: Überleben in Abhängigkeit von der Immunsuppression

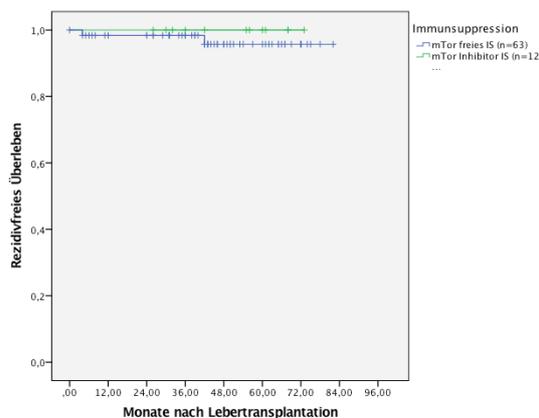


Abbildung 51: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Immunsuppression

## 4.9.3.14 Donor Risk Index

Das Überleben sowie das rezidivfreie Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Donor Risk Index wurde in 2 Gruppen mit einem Grenzwert von 2 geteilt. Des Weiteren wurde sowohl der allgemeine DRI sowie DRI von Eurotransplant bewertet.

Das Überleben der Gruppe mit einem DRI kleiner 2 beträgt nach 1 Jahr 87% und nach 5 Jahren 84%, in der Gruppe mit einem DRI größer als 2 beträgt das Überleben nach 1 Jahr ebenfalls 92% und nach 5 Jahren 84%. Mit einem p-Wert von 0,626 kann kein signifikanter Unterschied erkannt werden.

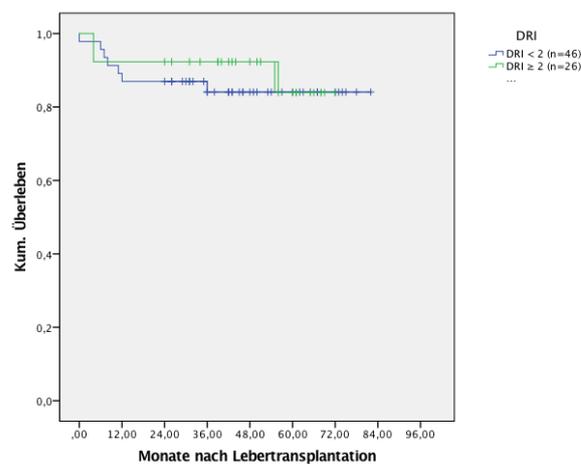


Abbildung 52: Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index

Das Überleben der Gruppe mit einem DRI von Eurotransplant von unter 2 beträgt nach einem 93% und nach 5 Jahren ebenfalls 93%, innerhalb der Gruppe größer als 2 beträgt das Überleben nach 1 Jahr 88% und nach 5 Jahren 82%. Bei einem p-Wert von 0,498 konnte hier kein ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

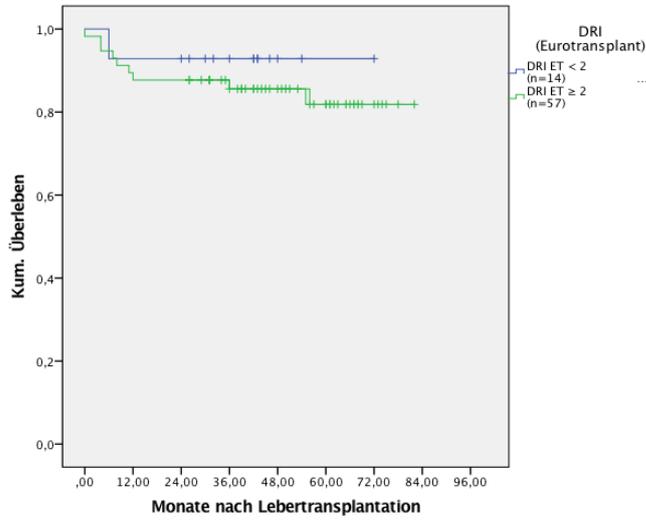


Abbildung 53: Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index von Eurotransplant

Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe mit einem Donor Risk Index kleiner als 2 beträgt nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 96%, innerhalb der Gruppe größer als 2 beträgt es sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren jeweils 96%. Bei einem p-Wert von 0,73 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

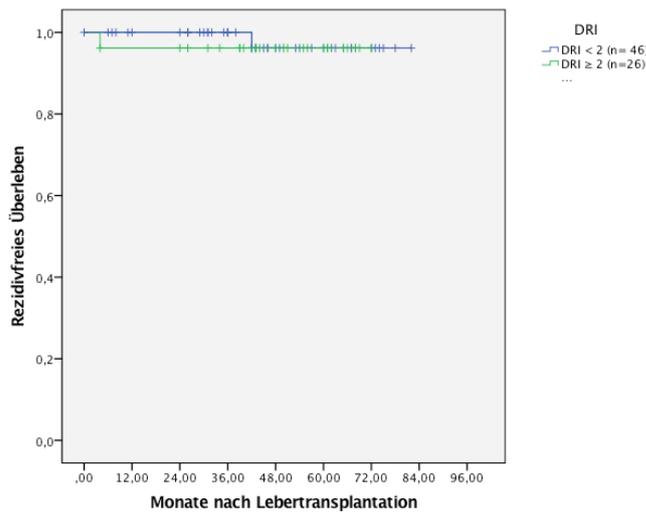


Abbildung 54: Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Donor Risk Index

Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe mit einem Eurotransplant DRI kleiner 2 beträgt nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 83%. In der Gruppe größer als 2 beträgt es sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 98%. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert 0,27).

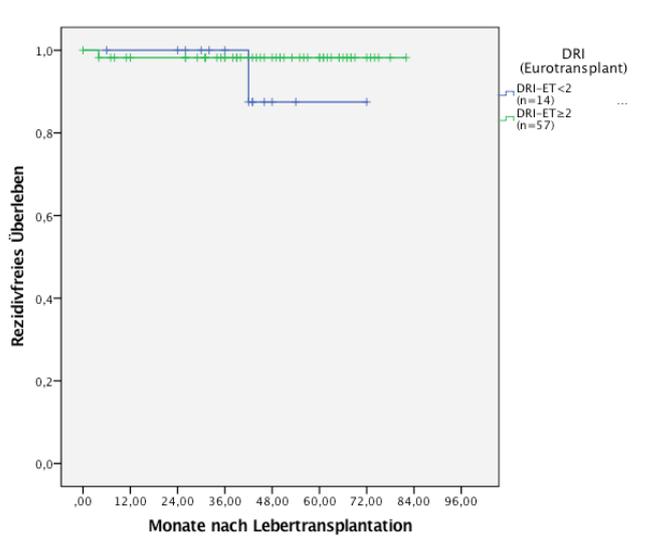


Abbildung 55: : Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom ET-Donor Risk Index

Tabelle 10: Overall Survival und Recurrence free Survival

Gruppe	OS		RFS	
	1 Jahr	5 Jahr	1 Jahr	5 Jahr
<b>Alter</b>				
< 60 Jahre (n=45)	91%	88%	100%	96%
> 60 Jahre (n=30)	83%	75%	97%	97%
<b>BMI</b>				
Normalgewicht (n=31)	90%	86%	100%	100%
Übergewicht (n=44)	86%	80%	98%	93%
<b>Wartezeit</b>				
< 1 Jahr (n=50)	90%	87%	98%	98%
> 1 Jahr (n=25)	84%	67%	100%	89%
<b>Bridging Verfahren</b>				
mit Bridging (n=67)	88%	86%	98%	96%
ohne Bridging (n=8)	88%	44%	100%	100%
<b>MELD-Scores</b>				
labMELD ≤ 10 (n=38)	95%	86%	97%	97%
labMELD > 10 (n=37)	86%	81%	100%	95%
NaMELD ≤ 12 (n=39)	90%	86%	97%	97%
NaMELD > 12 (n=36)	86%	80%	100%	95%
SEMELD < 25 (n=40)	90%	87%	97%	97%
SEMELD ≥ 25 (n=30)	87%	87%	100%	92%
MatchMELD < 25 (n=45)	89%	81%	98%	98%
MatchMELD ≥ 25 (n=30)	87%	87%	100%	92%
<b>Alphafetoprotein</b>				
AFP < 20 (n=57)	89%	85%	98%	95%
AFP > 20 (n=18)	83%	60%	100%	100%
<b>Milano Kriterien</b>				
in Milano (n=35)	83%	83%	97%	92%
aus Milano (n=18)	94%	77%	100%	100%

<b>UCSF/Upto7 Kriterien</b>				
in UCSF (n=46)	85%	85%	100%	94%
aus UCSF (n=7)	100%	60%	100%	100%
in Upto7 (n=46)		79%	98%	94%
aus Upto7 (n=7)		82%	100%	100%
<b>BCLC</b>				
very early (n=4)	100%	100%	100%	100%
early (n=27)	81%	60%	96%	89%
intermediate (n=11)	100%	100%	100%	100%
end stage (n=11)	73%	73%	100%	100%
<b>Grading</b>				
G1 (n=15)	85%	79%	100%	100%
G2 (n=27)	100%	60%	100%	94%
G3 (n=4)	50%		75%	
<b>Response to bridging</b>				
complete (n=18)	89%	89%	100%	100%
partial (n=37)	86%	83%	97%	93%
progression (n=4)	100%	100%	100%	100%
<b>Tumormorphologie</b>				
< 3 Knoten (n=44)	84%	84%	98%	94%
> 3 Knoten (n=9)	100%	60%	100%	100%
<b>Organangebot</b>				
Standard (n=28)	89%	89%	100%	91%
Rescue (n=47)	87%	80%	98%	98%
<b>Immunsuppression</b>				
mTor freie IS (n=63)	86%	84%	98%	95%
mTor Inhibitor IS (n=12)	100%	85%	100%	100%
<b>Donor Risk Index</b>				
DRI < 2 (n=46)	87%	84%	100%	96%
DRI ≥ 2 (n=26)	92%	84%	96%	96%
DRI ET < 2 (n=14)	93%	93%	100%	83%
DRI ET ≥ 2 (n=57)	88%	82%	98%	98%

## 5. Diskussion

Das Ziel einer orthotopen Lebertransplantation aufgrund eines HCCs muss sein, ein ähnliches krankheitsfreies Überleben zu erreichen, wie bei einer Transplantation aufgrund benigner Ursachen [97].

In Deutschland warteten zum Jahresende 2015 insgesamt 1233 Patienten auf eine alleinige Lebertransplantation [40].

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst insgesamt 85 Lebertransplantationen bei 75 Patienten die aufgrund eines HCCs über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt wurden. Die Studie begann am 1.1.2009 also 13 Jahre nach Einführung der Milano Kriterien. Die Daten können somit miteinander verglichen werden.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 75 Patienten betrachtet, die über einen Zeitraum von 5 Jahren, aufgrund eines HCCs, einer Lebertransplantation erhalten haben, was durchschnittlich 15 Lebertransplantationen pro Jahr entspricht. Verglichen mit anderen großen Zentren wie zum Beispiel Essen (ca.12, 5 LTX jährlich) [98] oder auch Hannover (9 LTX jährlich) [37] wurden am UKT ähnlich viele Patienten transplantiert, wodurch eine statistische Auswertung, trotz des kurzen Zeitraums von lediglich 5 Jahren, möglich ist.

Die 75 erwachsenen Patienten, die am UKT primär aufgrund eines HCCs eine Lebertransplantation erhielten, waren im Median 58 Jahre alt. Das spricht für ein relativ junges Patientenkollektiv.

## 5.1 Todesfälle und Rezidive

Die durchschnittliche Zeit von der Transplantation bis zum Tod der verstorbenen Patienten in diesem Patientenkollektiv liegt bei 13,5 Monaten bzw. 411 Tagen.

Ein Patient sticht besonders heraus, da dieser Patient bereits innerhalb des ersten Monates starb und daher weitaus früher als der Durchschnitt. Bei genauerer Betrachtung hatte dieser Patient eine ungewöhnlich lange Wartezeit von über 10 Jahren. Verglichen mit der durchschnittlichen Wartezeit von 189 Tagen liegt dieser Patient deutlich darüber. Des Weiteren hatte dieser Patient einen ET-DRI von 2,25, was auf eine nicht optimale Organqualität schließen lässt. Es war zudem der einzige Patient im gesamten Patientenkollektiv der aufgrund eines kardiogenen Schocks wegen einer intraabdominellen Blutung verstarb.

2 Patienten im gesamten Kollektiv bekamen ein Tumorrezidiv, beide Patienten verstarben. Ein Patient mit Tumorrezidiv verstarb bereits nach 4 Monaten, also ebenfalls deutlich früher als der Durchschnitt nach 13,5 Monaten. Bei diesem Patient konnte histologisch ein G3 Grading nachgewiesen werden. In unserer Studie hatten 4 Patienten ein G3 und die 1 Jahres Überlebensrate betrug lediglich 50%. Cillo et al konnte in einer Studie mit 145 Patienten nach Ausschluss aller G3 Patienten eine 5 Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 92% erreichen. Dies verdeutlicht die histologischen Auswirkungen hinsichtlich des Differenzierungsgrades [31]. Zudem konnte bei der histologischen Untersuchung eine Rarität nachgewiesen werden, da es sich entweder um eine ungewöhnliche sarkomatoide Transformation eines HCCs oder um ein kombiniertes HCC/CCC handelte. Aufgrund ausgedehnter Nekrosen nach Bridging Therapie mit TACE konnte dies nicht mehr unterschieden werden.

Der andere Patient mit einem Tumorrezidiv verstarb 11 Monate nach der Transplantation, also ebenfalls früher als der Durchschnitt und es konnte in der histopathologischen Untersuchung ein Rezidiv eines Cholangiokarzinoms

festgestellt werden. Dies bestätigt die Ansicht, dass eine Lebertransplantation bei Patienten mit irresektablen intrahepatischen CCA mit einer hohen Rezidivrate verbunden ist und daher nicht transplantiert werden sollen [90].

Ein weiterer Patient war 2 Jahre und 8 Monate gelistet bis er ein passendes Angebot in Form eines Standardangebots erhielt. Vergleicht man diese außergewöhnlich lange Wartezeit mit der durchschnittlichen Wartezeit von 189 Tagen, stellt sich die Frage, warum es für diesen Patienten nicht früher ein passendes Spenderorgan gegeben hatte. Diese Frage konnte nicht ausreichend geklärt werden.

## 5.2 Transplantat Verlust

Insgesamt 4 Patienten verloren ihr Transplantat aufgrund einer primären Nichtfunktion der Spenderleber (PNF), alle 4 Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Transplantationstag. Dabei erhielt ein Patient ein Angebot in Form eines Rescue Offers, welches eine sehr schlechte Qualität mit Makro und Mikrosteatasen und einem Eurotransplant DRI von 2,44 hatte. Dieses Spenderorgan funktionierte bereits am 1. postoperativen Tag nicht mehr und der Patient wurde im Stadium High urgency erneut gelistet und am 3. postoperativen Tag erfolgreich retransplantiert und war bis zum Ende der Studie am Leben.

Die anderen 3 Patienten, deren Transplantat eine PNF hatte, erhielten alle ein Standard Angebot, aber hatten keine optimale Organqualität mit einem DRI von über 2, dabei erhielt ein Patient eine gesplittete Leber nach Lebendspende. Dieser Patient lebte am Ende der Studie, die anderen zwei waren aufgrund von Multiorganversagen gestorben.

Nach einem längeren Zeitraum als 3 Monaten verloren vier Patienten ihr Transplantat aufgrund biliärer Komplikationen wie ITBL und VRE Cholangiosepsis. Der Patient mit VRE Cholangiosepsis konnte aufgrund seines schlechten körperlichen Zustandes zwar erneut gelistet werden, verstarb aber

bevor ein passendes Spenderorgan verfügbar war. Die drei anderen Patienten mit billiären Komplikationen konnten erfolgreich retransplantiert werden.

Zwei Patienten verloren innerhalb der ersten 3 Monate ihr Transplantat aufgrund einer Thrombose der A. hepatica (HAT), bei einem kombiniert mit einer Thrombose der Portalvene (PVT) am 13. postoperativen Tag. Leider verstarb der Patient trotz erfolgreicher Retransplantation nach zweieinhalb Jahren an einer Legionellensepsis.

Bei einem weiteren Patient konnte 5 Monate nach der Transplantation eine Tumormetastase vom Empfänger festgestellt werden, dabei handelte es sich um ein neuroendokrin, nicht kleinzelliges, weitgehend entdifferenziertes Karzinom ausgehend von einem Schilddrüsen- oder Bronchial Karzinom. Der Patient wurde erneut gelistet und erfolgreich retransplantiert.

### 5.3 Patientenauswahlkriterien

Die Patientenauswahl erfolgt bislang über die morphologischen Kriterien der Milano Kriterien, die 1996 von Mazzaferro et al. eingeführt wurden. Sie sehen vor, dass Patienten nur einer Lebertransplantation erhalten sollten, sofern eine einzelne Läsion kleiner 5cm, oder weniger als 3 Läsionen, alle kleiner als 3cm und ohne makrovaskuläre Gefäßinvasion oder extrahepatische Streuung, vorliegen. Diese Selektionskriterien führten zu einer 5 Jahres-Überlebensrate von mehr als 75% und einer Rezidivrate von unter 15% [71].

Die Ergebnisse unsere Studie zeigen deutlich bessere Ergebnisse, mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von 83%. Daher stellt sich die Frage, ob über eine Ausweitung der derzeit angewandten Selektionskriterien nachgedacht werden sollte, um dadurch mehr Patienten den Zugang zu einer Spenderleber zu ermöglichen. Oftmals stimmen die präoperative Einschätzung der Größe des HCCs nicht mit der pathologischen Größe überein, so kam es zu dem Ergebnis, dass in unserer Studie präoperativ 74 Patienten innerhalb der Milano Kriterien lagen, postoperativ allerdings nur bei 53 Patienten (70,7%) ein HCC

gefunden wurde, wovon wiederum 35 Patienten innerhalb der Milano Kriterien und 18 Patienten außerhalb lagen. Betrachtet man nun diese 18 Patienten genauer, deren Tumor größer als die Milano Kriterien war, hinsichtlich des Überlebens und Rezidive, zeigt sich eine 1 Jahres-Überlebensrate von 94% und eine 5 Jahres-Überlebensrate von 77%.

Verglichen mit dem Überleben innerhalb der Milano Kriterien mit 1-Jahres und 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 83%, zeigt sich am Anfang sogar ein besseres Ergebnis für die Patienten deren Tumor außerhalb der Milano-Kriterien lag. Die Langzeitergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied. Des Weiteren fällt auf, dass in der Gruppe derjenigen Patienten, die innerhalb der Milano Kriterien waren, sehr viele Patienten am Anfang sterben.

Vergleicht man die Tumorbilogie mithilfe des AFP-Wertes innerhalb und außerhalb der Milano Kriterien, haben die Patienten außerhalb der Milano Kriterien eine bessere Tumorbilogie. Der AFP Mittelwert der Patienten außerhalb der Milano Kriterien liegt bei 13,71 und der Median bei 7. Dahingegen liegt der AFP Wert innerhalb der Milano Kriterien im Durchschnitt bei 30,94, also deutlich höher, was für eine schlechtere Tumorbilogie spricht.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Patienten innerhalb der Milano Kriterien kränker waren und schlechtere Organe erhalten haben und deshalb schlechtere Ergebnisse hatten. Bei Betrachtung der Child Pugh Werte kann dies nicht betätigt werden, da innerhalb der Milano Kriterien kein Patient ein Child Pugh Wert C hatte und 22 Patienten einen Child Pugh Wert A. Vergleicht man die Patienten außerhalb, hatten dort 3 Patienten einen Child Pugh C und lediglich 6 Patienten einen Child Pugh A.

Bei Betrachtung des Match MELDs fällt auf, dass dieser im Durchschnitt etwas erhöht ist bei den Patienten innerhalb der Milano Kriterien, verglichen zu denjenigen außerhalb (26,83 vs. 24,5).

Bei Betrachtung des Spenderrisikoindex (DRI) konnte kein Indiz dafür gefunden werden, warum die Patienten innerhalb der Milano Kriterien ein schlechteres

Ergebnis hatten, dennoch muss erwähnt werden dass alle Patienten der Studie eine DRI von größer als 1,5 hatten und dies als suboptimal gilt.

Hinsichtlich des MELD Wertes könnte man davon ausgehen, dass die Patienten innerhalb der Milano Kriterien kränker waren und schlechtere Organe erhielten, was sich bei Betrachtung des Child Pugh Wertes und DRI nicht bestätigen lässt.

Des Weiteren liegt bei den Patienten außerhalb der Milano Kriterien eine rezidivfreie Überlebensrate von 100 Prozent nach 1 und 5 Jahre vor, verglichen zu 97% nach 1 Jahr und 92% nach 5 Jahren der Patienten innerhalb der Milano Kriterien.

Im Jahr 2001 wurde von Yao et al. die sogenannten University of San Francisco Kriterien vorgeschlagen, um mehr Personen Zugang zu einer Lebertransplantation zu ermöglichen. Die Grenzen für eine Lebertransplantation wurde auf eine einzelne Läsion kleiner gleich 6,5cm, zwei bis 3 Läsionen alle kleiner gleich 4,5cm mit einem maximalen Durchmesser kleiner als 8cm ausgeweitet. Dabei konnten ähnliche Überlebensraten wie bei Transplantationen innerhalb der Milano Kriterien erreicht werden, nämlich eine 5 Jahres-Überlebensrate von 75,2% [119]. Basierend auf den histologischen Ergebnissen in unserer Studie, konnten 46 Patienten innerhalb der USFC eingestuft werden, 7 Patienten lagen außerhalb dieser Kriterien. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten innerhalb der USFC-Kriterien beträgt 85%, derjenigen außerhalb dieser Kriterien bei lediglich 60%.

Vergleicht man die Überlebensraten und das rezidivfreie Überleben derjenigen Patienten, die außerhalb Milano, aber innerhalb der USFC Kriterien liegen, zeigen sich, bei einem Mean Follow Up von 50 Monaten, bessere Ergebnisse außerhalb Milano und innerhalb USFC. Das Gesamtüberleben in unserer Studie innerhalb Milano beträgt 83% vs. 85% innerhalb USFC, das rezidivfreie Überleben 92% vs. 100%. Dies bestätigt die Erkenntnis, dass sich das Überleben der Patienten und Auftreten von Rezidiven nicht ausschließlich

anhand der Geographie des Tumors beurteilen lässt, sondern weitere Faktoren eine Rolle spielen.

Bei Untersuchung der Patienten innerhalb der USFC Kriterien fällt auf, dass auch hier viele Patienten in den ersten 12 Monaten sterben. Bei genauerer Betrachtung hatten die Patienten innerhalb der Kriterien einen höheren Durchschnitts AFP Wert (26,93 vs. 11,57) und einen schlechteren Match MELD (26,65 vs. 22). Man kann also davon ausgehen, dass die Patienten kränker waren.

Im Jahr 2011 hat erneut Mazzaferro die sogenannten „Up to Seven“ Kriterien vorgeschlagen, die als restriktive Grenze für eine Lebertransplantation folgende Größen festlegen: Sofern die Summe aus dem größten Durchmesser der Läsion addiert zu der Anzahl der Läsionen nicht größer als 7 sind, darf eine LTX durchgeführt werden. Er erhielt dabei 5 Jahresüberlebensraten von 71,2% [70]. In unserer Studie lagen 46 Patienten innerhalb dieser Upto7-Kriterien und 7 außerhalb. Es konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79% vs. 82% für Patienten innerhalb vs. außerhalb festgestellt werden. Dabei ist das Langzeitüberleben der Patienten außerhalb sogar geringfügig besser.

Bei Betrachtung der Überlebenskurven fällt auf, dass vielen Patienten die innerhalb der Milano/USFC/Upto7 Kriterien lagen, innerhalb des ersten Jahres sterben und die Überlebensrate in den ersten Jahren bei denjenigen Patienten die außerhalb dieser Kriterien liegen, verbessert ist. Erst hinsichtlich der Langzeitergebnisse sterben mehr Patienten außerhalb der Kriterien.

#### 5.4 Welche Patienten mit HCC profitieren von einer Lebertransplantation?

Generell ist eine gerechte Organverteilung schwierig, wenn man bedenkt, dass die Spenderorgane entweder an diejenigen Patienten gehen, welche die besten postoperativen Ergebnisse erreichen oder nach dem Prinzip „der kränkste zuerst“ (sog. „the sickes first“) verteilt werden [108]. Bei der Lebertransplantation von Patienten mit HCC ist es wichtig festzustellen, wie krank ein Patient in Wirklichkeit ist, Kenntnisse über verschiedenen Tumoreigenschaften zu erhalten und dessen Reaktion auf eine präoperative Therapie einzuschätzen. Trotz verschiedener Scores kann das Risiko eines Drop-Outs von der Warteliste oder der postoperative Nutzen nicht optimal abgeschätzt werden [69]. Gerade diese Unfähigkeit, genaue präoperative prognostische Daten, bei Patienten mit HCC, zu erhalten, führt dazu, dass diese Patienten mit dem gegenwärtigen MELD-System bevorzugt werden und nicht HCC Patienten durch die Punktevergabe benachteiligt werden [108].

Dass das biologische und histologische Verhalten des Tumors in der Prognostik von Transplantationspatienten außerhalb der Milano Kriterien eine wichtige Rolle spielt, konnte bereits entdeckt werden. Allerdings stellt die außerordentlich große biologische Heterogenität auch eine starke Einschränkungen dar [17,74]. Mazzaferro hat versucht einen Vorschlag zu entwickeln, durch welchen sowohl die Patientenauswahl, als auch die Organvergabe, an die moderne Zeit angepasst wird. Dabei war sein Ziel, die Transplantationskriterien und Organvergabe so zu lockern, dass keine anderen Patienten auf der Warteliste einen Nachteil davon haben. Dabei beruht das vorgeschlagene System auf der Reaktion des Tumors auf präoperative Verfahren als Hauptindikator für die Patientenauswahl und Organvergabe [69].

Zum einen gehört dazu, dass in interdisziplinären Tumorboards über die Tumore und individuelle Charakteristiken diskutiert und einen individuellen Therapieplan erstellt wird. In der Praxis bedeutet dies, dass die meisten

Patienten innerhalb der Möglichkeit einer Transplantation verbleiben und verschiedene Kombinationstherapien zugewiesen werden, die nach einiger Zeit eine Listung des Patienten erlauben. Um dennoch die unkontrollierte Ausweitung der Kriterien zu verhindern gibt es einige Begrenzungen. Demzufolge sollen alle behandelbaren HCCs behandelt werden, unabhängig von einer eventuellen Transplantation in der Zukunft. Nach der Behandlung soll ein ausreichend großer Beobachtungszeitraum eingeräumt werden, da sich aus diesem ein Eindruck über die Tumor Aggressivität gewinnen lässt. Des Weiteren sollen die biologischen Parameter wie AFP- Werte und Erkenntnisse durch die Biopsie gesammelt und vor dem Tumorboard präsentiert werden und das minimal zu erwartende Überleben derjenigen Patienten außerhalb der restriktiven Grenzen soll auf mindestens 60% nach 5 Jahren heraufgesetzt werden [69]. Das vorgeschlagene System gilt für den early und intermediate Stage der BCLC-Kriterien (Stadium A+B), die Vergabe für Child C Patienten erfolgt nach wie vor über den LabMELD und hat dementsprechend Priorität. Prinzipiell gelten alle Tumore als transplantierbar, die auf dem Boden einer zirrhotischen Leber entstehen. Ausschlusskriterien liegen lediglich bei Gefäßinvasion, extrahepatischen Metastasen und Komorbiditäten vor. Alle transplantierbaren Tumore sollen mit individuellen bestmöglichen Therapien vorbehandelt werden und nach jeder Behandlungsetappe neu evaluiert werden. Des Weiteren ist die Punktvergabe dynamisch angelegt, da sich der Krankheitsstatus abhängig von der Biologie und durchgeführten Therapie ändern kann [69].

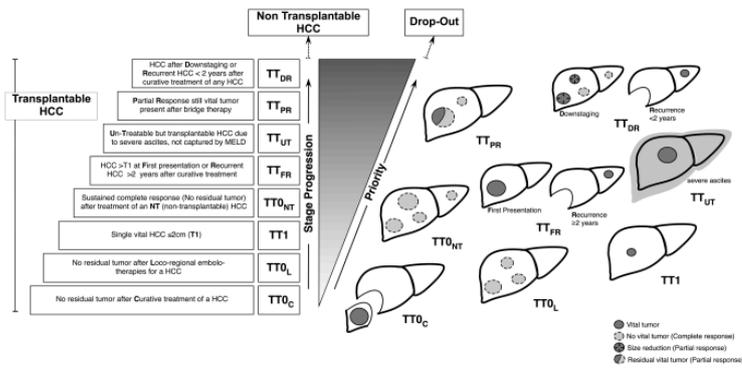


Abbildung 56: Staging und Allokation für HCC innerhalb der Möglichkeit der Lebertransplantation [69]

## 5.5 Marker der Tumorbiologie

Bislang wurden rein morphologische Kriterien für die Patientenauswahl herangezogen. In Zukunft spielen auch vermehrt biologische Parameter, wie das Alphafetoprotein, für die Auswahl eine entscheidende Rolle. Um optimal zwischen dem Vorhandensein und Nicht Vorhandensein eines HCCs unterscheiden zu können, muss der Tumormarker bei Vorliegen eines Tumors signifikant erhöht sein. Ab wann man von einer Erhöhung der Tumormarker spricht, wurde derzeit noch nicht ausreichend untersucht und veröffentlicht.

Diverse Studien belegen die Aussagekraft der präoperativen AFP Werte hinsichtlich des Überlebens und Tumorrezidiven. Figueras et al. konnte 2001 in einer Studie mit 307 Patienten nachweisen, dass präoperative AFP größer als 300 µg/l ein unabhängiger Faktor für die Mortalität und Rezidivhäufigkeit sind [42]. Yao et al. veröffentlichte, dass AFP größer 1000µg/l zu einem verringerten Überleben führten und Xu et al. konnte belegen das AFP Werte größer als 400µg/l zu einer höheren Rezidivrate führen [116]. In unserer Auswertung erfolgte die Patienteneinteilung in 2 Gruppen jeweils kleiner gleich 20µg/l und größer als dieser Wert. Die Anzahl der Patienten in der Gruppe kleiner gleich 20µg/l betrug 57 (76%) und es konnte ein 1-Jahres und 5-Jahres-Überleben von 89% bzw. 85% festgestellt werden. In der 2. Gruppe mit 18 Patienten (24%) betrug das Überleben nach 1 Jahr 83% und nach 5-Jahren lediglich 60%. Eine Einteilung der Gruppen ab einem Grenzwert von 400µg/l war nicht möglich, da lediglich ein Patient einen AFP Wert oberhalb dieser Grenze hatte.

In unsere Überlebenskurve in Abhängigkeit vom AFP Wert war auffällig, dass der Großteil derjenigen Patienten die gestorben sind, innerhalb der ersten 12 Monate gestorben sind.

Ein weiterer präoperativer Tumormarker stellt der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes dar, welcher über eine Biopsie bestimmt werden kann. Gerade bei der Patientenauswahl mit Tumoren außerhab der Milano Kriterien, spielt dies eine wichtige Rolle. So konnte, bei Ausschluss aller Tumore mit G3, in

einer Studie von Cillo, 5 Jahres rezidivfreie Überlebensraten von 92% erreicht werden und kein Patient mit einem Tumor >5cm bekam ein HCC-Rezidiv [31]. Diese Möglichkeit würde auch Patienten die kurativen Vorteile einer Lebertransplantation ermöglichen, die nach rein morphologischen Kriterien, hierfür nicht in Betracht gezogen werden könnten.

Auch in unserer Studie konnte signifikant belegt werden, dass Patienten mit einem G3 Grading lediglich eine 1 Jahres Überlebensrate von 50% hatten, verglichen mit 87% und 96% bei G1 und G2. Auch das rezidivfreie Überleben beträgt bei G1 und G2 nach 1Jahr 100% und bei G3 lediglich 75%. Dies bestätigt die Aussagekraft des Differenzierungsgrad hinsichtlich des Überlebens und die Wichtigkeit der Tumorbilogie.

Auch die Reaktion des Tumors auf präoperative Bridging Verfahren kann Aufschluss über das biologische Verhalten des Tumors widerspiegeln. Dabei konnten verbesserte Überlebensraten von Patienten nachgewiesen werden, die eine vollständige oder partielle Reaktion hatten, im Vergleich zu denjenigen die nicht auf die Therapie ansprachen [73]. Allerdings muss zwischen der Beurteilung des „Response to Bridging“ und dem Zeitpunkt der Listung eine ausreichende große Zeitspanne liegen, um eventuell erneut auftretende Rezidive zu beurteilen. Gerade bezüglich des „Response to bridging“ ist die Notwendigkeit für standardisierte Richtlinien gegeben. Derzeit wird die Anwendung der sogenannten mRECIST Kriterien vorgeschlagen (modifizierte Version der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [84].

## 5.6 Allokation der Spenderorgane

Die Allokation von Spenderorganen beruht in der Dringlichkeitsgruppe „T“ (transplantable) im Eurotransplant Gebiet über das sogenannten „Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD). Über die Laborparameter Serum Bilirubin, Serum Kreatinin sowie der International Normalized Ratio (INR) wird ein MELD-Score berechnet, anhand dessen eine Rangliste über das Mortalitätsrisiko erstellt wird und damit die Vergabe der Spenderorgane geregelt wird [55]. Allerdings ist dieses Model für Patienten, die zusätzlich zur Leberzirrhose auch ein HCC haben, nur bedingt brauchbar. Bei diesen Patienten ergibt sich das Risiko, die nächsten 90 Tage nicht zu überleben, nicht nur aus der Leberzirrhose selbst, sondern vielmehr aus der potentiellen Tumorprogression. Die meisten Patienten mit HCC haben zudem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur eine geringe Leberfunktionseinschränkung und würden demzufolge nur einen niedrigen MELD-Score erhalten. Da der MELD-Score, bei dem eine Organvergabe zustande kommt, in den letzten Jahren stark angestiegen ist, würden diese Patienten folglich nicht von dieser Allokation profitieren. Seit seiner Einführung im Jahre 2007 ist der Vergabe MELD-Score von 25 auf 34 im Jahr 2010 angestiegen [93].

Neue Richtlinien zu Allokation von Spenderlebern wurden daher von der Bundesärztekammer im Dezember 2015 verabschiedet, um damit die Allokationsrichtlinien dem Grundsatz der Verteilung nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht im Transplantationsgesetz anzupassen. Die Vergabe von Zusatzpunkten bei Patienten mit HCC und Zirrhose, sofern diese bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, führt zu einer besseren Position auf der Warteliste. Nichtsdestotrotz werden Patienten außerhalb der Milano Kriterien faktisch von der Transplantation ausgeschlossen, da sie keinen SE-MELD erhalten und folglich durch ihren niedrigen MELD-Score in keiner aussichtsreichen Position auf der Warteliste sind.

Patienten außerhalb der Milano Kriterien werden folglich von einer Lebertransplantation nahezu ausgeschlossen, obwohl diese, bei guter Tumorbiologie bessere Überlebensraten und weniger Rezidive haben können. Unsere Studie bestätigt die guten Überlebensraten für Patienten außerhalb der Milano Kriterien mit 1 und 5 Jahres Überlebensraten von 94% und 77%.

## 5.7 Organallokation

In unserer Studie erhielten 47 Patienten ein Rescue Offer (62,7%) und 28 Patienten ein Standardangebot (37,3%). Dabei ist es wichtig zu erörtern, inwiefern sich die Transplantation von Rescue Offer auf die Organqualität und das Überleben und rezidivfreie Überleben auswirkt.

Zu der Allokation eines Rescue Offers kommt es, sofern ein Organ von mindestens 3 Transplantationszentren abgelehnt wurde. Die Gründe für die Ablehnung können entweder medizinische Ursachen durch schlechte Organqualität, schlechter Zustand des Spenders oder schlechter Zustand des Empfängers sein, oder aus logistischen Gründen bzw. einer Kombination aus medizinischen und logistischen Gründen sein. In diesem Falle wird das Organ an das logistisch günstigste Zentrum oder an das Zentrum, welches das Organ am schnellsten akzeptiert, gegeben. Das Transplantationszentrum welches das Organ erhält, ist nicht an die regulären Vergabekriterien gebunden und kann das Organ, nach ihrem Ermessen, an den kompatibelsten Patienten auf seiner Warteliste vergeben. Durch die Ausweitung der Annahme Kriterien und die Transplantation von Rescue Offer ergibt sich im Eurotransplantgebiet eine Möglichkeit, trotz dem Mangel an Spenderorganen, mehr Patienten den Zugang zu einer lebensnotwendigen Transplantation zu ermöglichen [92].

In einer Studie von Sotiropoulos et al. wurden die Lebertransplantationen von Rescue Offer genauer untersucht. Innerhalb von 2 Jahren wurden 45 Rescue Offer transplantiert, wobei 19 (42,2%) aus medizinischen Gründen, 17 (37,8%)

aus logistischen Gründen und 9 (20%) aus medizinischen und logistischen Gründen von den vorherigen Zentren abgelehnt wurden [100].

In unserer Studie wurden die Ursachen der Ablehnung nicht genauer untersucht.

Gerade hinsichtlich der Organqualität bedeutet es nicht, dass ein Rescue Offer unbedingt eine schlechte Qualität haben muss. Beispielsweise bei einer medizinischen Ablehnung aufgrund des schlechten Zustandes des Empfängers, liegt keine Wertung über die Organqualität vor. In einer Studie an der Universität Heidelberg von Schemmer et al. wurden in einem Zeitraum von 3 Jahren von 253 durchgeführten Lebertransplantationen 85 mal ein Rescue Offer transplantiert (34%) und es konnte hinsichtlich der Organqualität kein Unterschied zwischen einem Standard Angebot und einem Rescue Offer erkannt werden [92].

Betrachtet man nun das Überleben nach der Transplantation eines Rescue offers konnte beispielsweise in der Studie von Sotiropoulos et al. nach 17 Monaten ein zufriedenstellendes Überleben von 84,4% erreicht werden [100].

Die Studie von Schemmer et al. erreichte eine 1 Jahres Überlebensrate von 84% und ein Transplantat Überleben von 75%. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens bzw. rezidivfreien Überlebens eines Standardangebots zu einem Rescue Offer erkannt werden [92].

In unserer Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens und rezidivfreien Überlebens nach der Transplantation eines Standardangebots und Rescue Offers festgestellt werden. Das Überleben nach einem Rescue Offer betrug nach 1 Jahr 87% und nach 5 Jahren 80%, nach einem Standardangebot sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 89%. Das rezidivfreie Überleben beträgt nach einem Standard Angebot nach 1 Jahr 100% und nach 5 Jahren 91%, bei einem Rescue Offer sowohl nach 1 als auch nach 5 Jahren 98%.

Des Weiteren muss diskutiert werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Organqualität haben. Gerade hinsichtlich der kalten Ischämiezeit, weist die

Bundesärztekammer darauf hin, dass diese möglichst kurz gehalten werden soll [23]. Aufgrund des längeren Allokationsprozesses von Rescue Offer kann man davon ausgehen, dass diese eine längere CIT haben als Standardangebote. In unserer Studie betrug die CIT sowohl im Mittel als auch Median genau eine Stunde länger bei Rescue Offer im Vergleich zu Standardangeboten (9:27h vs. 8:27h und 9:15h vs. 8:15h). Unsere Studie liegt damit etwa 33 Minuten unterhalb dem Durchschnitt der Studie von Schemmer et al. mit einer mittleren CIT von 10h [92].

Hinsichtlich des Alters ergab die Studie von Schemmer et al., dass die Empfänger von Rescue Offer älter waren und niedrigere Meld Scores hatten [92]. In unserer Studie lag das Alter im Median, sowohl bei Standardangebot als auch Rescue Offer, bei 58 Jahren, es konnte also kein Unterschied hinsichtlich des Alters festgestellt werden. Die Empfänger in unserer Studie mit Rescue Offer hatten ebenfalls niedrigere MatchMeld Werte im Vergleich zu Standardangeboten (24 vs. 29,6).

In unserer Studie haben 11 Patienten ihr Transplantat verloren, dabei verloren 8 Empfänger eines Rescue offers und 3 Empfänger eines Standardangebots das Transplantat. Alle 3 Empfänger des Standardangebots verloren das Transplantat aufgrund einer PNF, innerhalb der Gruppe der Patienten mit Rescue Offer kam es 4 mal zu biliären Komplikationen, 2 mal zu einer Thrombose der A. hepatica und 1 mal zu einer PNF. Ein weiterer Patient verlor das Transplantat aufgrund Metastasen von der Spenderleber. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von HAT, PNF oder biliären Komplikationen bei der Transplantation von Rescue Offer nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Aussage der Studie von Schlemmer et al [92].

## 5.8 Behandlung der Patienten auf der Warteliste

Um während der Wartezeit ein Fortschreiten des Tumorwachstums, und damit den Ausschluss aus den Milano Kriterien und damit auch der Lebertransplantation, zu verhindern, gibt es verschiedene Bridging Behandlungsmethoden für Patienten während der Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan.

Da das gesunde Lebergewebe vorwiegend über die Pfortader versorgt, das Tumorgewebe allerdings arteriell versorgt wird, unterscheiden sich die Blutversorgungswege der Gewebe. Diese Tatsache wird bei der Transarteriellen Chemoembolisation genutzt, in dem der arterielle Zugangsweg zum Tumor embolisiert wird und eine gleichzeitige Gabe eines Chemotherapeutikum zur Tumornekrose führt. Das Bridging über die Radiofrequenzablation erfolgt über Elektroden, deren Sonden im Tumor ausgefahren werden und durch Wärmeerzeugung ebenfalls zur Nekrose führt. Die Anwendung der TACE wird bei Patienten empfohlen, deren Tumor nicht metastasiert, mehrere Knoten hat und nicht reseziert werden können. Gegebenenfalls ist eine mehrfache Anwendung möglich. Die RFA wird bei Patienten empfohlen mit kleineren singulären Tumoren mit maximal 3cm Durchmesser, da diese Anwendung technisch eingeschränkt ist [47]. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist die Gabe von Sorafenib, einem Multikinaseinhibitor. Diese führt selten zu einer Remission des Tumors, kann aber das Tumorwachstum verlangsamen [6]. Diese Behandlung wird daher bei Patienten angewandt die eine kürzer erwartete Wartezeit haben [113]. Die kombinierte Anwendung von TACE und Sorafenib, um auch die Randbereiche des Tumors, welche durch die TACE nicht sehr gut zugänglich sind, zu erreichen, wird derzeit in mehreren Studien untersucht [47]. Die Auswirkung auf das Überleben nach Bridging Therapie vor einer Lebertransplantation ist derzeit unklar, allerdings wird angenommen, dass ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie eine gute Prognose mit sich bringt. In unsere Studie

erhielten 67 Patienten (89,3%) eine präoperative Therapie, 8 Patienten wurden chirurgisch reseziert und ein Patient bekam eine Perkutane Alkoholinjektion. Eine alleinige TACE wurde bei 40 Patienten (53,3%) durchgeführt, bei 12 Patienten (16%) wurde mit einer Kombination aus TACE und RFA behandelt, 5 Patienten bekamen eine alleinige RFA (6,7%). Die TACE wurde bei 23 Patienten einmal angewandt (30,7%), bei 22 Patienten 2 mal (39,3%) bei 4 Patienten 3 mal (5,3%) und bei 3 Patienten 4mal (4,0%). Zusammenfassend erhielten 23 Patienten eine einmalige TACE und 29 Patienten mehrmals. Bei insgesamt 17 Patienten, die eine TACE erhielten, konnte in der histologischen Untersuchung postoperativ kein HCC nachgewiesen werden. Das Median der Überlebenszeit lag in der Gruppe, die ein „complete response“ auf die Bridging Therapie zeigten, bei 72 Monaten mit einer 1 Jahres und 5 Jahres Überlebensrate von 89%. In der Gruppe derjenigen, die ein „partial response“ zeigten, lag das Überleben bei 86% bzw. 83% nach 1 bzw. 5 Jahren. Bei 4 Patienten lag ein Tumorwachstum vor, was sich im median der Überlebenszeit von 66 Monaten erkenntlich macht. Des Weiteren beträgt das Überleben bei Patienten die eine alleinige TACE erhielten jeweils nach 1 und nach 5 Jahren 88% und diejenigen, die eine Kombination aus TACE und RFA bekommen, haben bei 92% vs. 81% nach 1 und nach 5 Jahren. Inwiefern die mehrfache Anwendung einer TACE einen Überlebensvorteil bringt, kann nicht genau bestätigt werden, da die einmalige Anwendung zu einem 1 Jahres und 5 Jahres Überleben von 96% und 91% führt, wohingegen die mehrmalige Anwendung (bis zu 4 mal) zu einem Überleben von jeweils 83% nach 1 und nach 5 Jahren führt.

Die Injektion der TACE wird direkt in die Arteria hepatica appliziert. Diese Tatsache könnte zu Verletzungen der Gefäßwand führen, was zu einer arteriellen Komplikation nach der Lebertransplantation führen kann [61]. Arterielle Komplikationen wiederum können eine Ursache für den Verlust des Spenderorgans, aber auch des Todes sein. Bekker et al. gibt beispielsweise die arteriellen Thrombose als Hauptgrund für die Mortalität und den

Transplantatverlust an [8]. Panaro et al. hat in einer Studie über 4 Jahre insgesamt 67 Patienten hinsichtlich Verletzungen der A.hepatica nach der Anwendung von TACE und die Auswirkungen auf die Ergebnisse nach der Lebertransplantation untersucht. Es erfolgte die Einteilung in 2 ähnlich große Gruppen, die eine mit Anwendung einer TACE, die andere ohne. In der Gruppe mit TACE konnte bei 12 Patienten eine Verletzung der A.hepatica, in der Gruppe ohne TACE lediglich bei 3 Patienten nachgewiesen werden. Panaro et al. kam zu dem Schluss, dass es zu einem größeren Vorkommen von radiologischen und histologischen Verletzungen in der Gefäßwand der A.hepatica kommt, sofern die Patienten eine TACE Behandlung vor der Transplantation erhalten [82]. Allerdings steht im Gegenzug die mögliche Elimination von der Transplantatwarteliste [82].

In unserer Studie erlitt ein Patient nach präoperativer TACE eine Thrombose der A. hepatica, welche zu einem Transplantatversagen führte. Der Patient konnte erfolgreich retransplantiert werden. Dennoch hatte ein weiterer Patient ohne präoperative TACE ebenso eine A. hepatica Thrombose, daher kann die HAT in unserer Studie nicht alleinig auf die TACE zurückgeführt werden.

Die Empfehlungen der International Consensus Conference geben an, dass das Bridging besonders für UNOS T2 Läsionen die eine geschätzte Wartezeit von mehr als 6 Monaten haben, angedacht ist. Bezüglich der Anwendung bei T1 Läsionen sowie der Art der lokoregionalen Therapie wurde keine Empfehlung ausgesprochen [32].

## 5.9 Sensitivität in der präoperativen Bildgebung

Das Auftreten von zufällig gefundenen HCCs (incidentally HCC, iHCC) in der explantierten Leber wird immer wieder berichtet. In einer Studie von Sotiropoulos et al wurden aus 432 Patienten die eine Lebertransplantation aufgrund benigner Ursachen erhielten, bei 5 Patienten ein HCC entdeckt. Alle 5 Patienten waren nach einem Follow Up von 43 Monaten am Leben und keiner bekam ein Rezidiv. In dieser Studie konnte kein Unterschied bezüglich des Überlebens der Patienten mit iHCC und denjenigen deren HCC präoperativ bekannt war, entdeckt werden [99].

Trotz verbesserter bildgebender Verfahren kommt es immer wieder zu iHCC in der explantierten Leber. In unserer Studie war dies bei einem Patient der Fall, was 1,33% entspricht, dieses HCC lag außerhalb der Milano Kriterien und der Patient ist am Leben. In der Literatur erstreckt sich das Vorkommen dieser iHCC zwischen 1% [120] und 17,5% [75].

Das Erkennen von kleinen HCCs in einer End-Stage zirrhotischen Leber bleibt eine Herausforderung. Gerade die Unterscheidung zwischen makroregenerativen Knoten, gutartigen Läsionen in zirrhotischen Lebern und dysplastischen Knoten erscheint schwierig [75]. Beispielsweise gibt Krinsk et al. eine Gesamtsensitivität von 33% bei der Magnetresonanztomographie an, wobei 52% der Läsionen zwischen 1-2cm und 4% der Läsionen kleiner 1cm richtig klassifiziert wurden [58]. Des Weiteren berichtet Lopez Hanninen et al. nach Computertomographischer Auswertung eine Sensitivität von 20% für Tumore zwischen 1-2cm [67].

Die Literatur der vergangenen Jahre ist sich uneinig darüber, ob diese iHCC eine bessere Prognose haben als präoperativ diagnostizierte HCCs, sofern keine verbesserter Bildgebung möglich ist, wird es schwierig bleiben HCCs mit einer Größe kleiner als 2cm zu diagnostizieren [99].

## 5.10 Immunsuppression

Die Anwendung der geeigneten Immunsuppression spielt eine entscheidende Rolle, um zum einen eine Abstoßungsreaktion des Organs zu verhindern, zum anderen aber auch das Risiko eines Rezidivs zu vermindern [86]. Die Auswahl der Immunsuppression sollte diese beiden Faktoren in ein mögliches Gleichgewicht zwischen Abstoßung und Rezidiv bringen. Die erforderliche Dosis der Immunsuppression muss daher auf ein effektives Minimum reduziert werden [114]. Vor allem, die am meisten verwendeten Calcineurin-Inhibitoren haben tumorfördernde Aktivität [52]. Eine retrospektive Studie mit 70 Patienten hat gezeigt, dass der Cyclosporin-Pegel im Blutserum derjenigen Patienten, die ein Rezidiv bekamen, erheblich höher war [114].

Ein wichtiger Vertreter der Immunsuppressiva ist Sirolimus, ein sogenannter mammalian target of rapamycin Inhibitor (mTOR-Inhibitor), welcher laut verschiedener Studien antiproliferative Eigenschaften gegen HCC hat [115] und bei verschiedenen Krebsarten, wie beispielsweise dem Adenokarzinom der Niere, das weitere Tumorstadium verhindern kann [77]. In einer Studie konnte belegt werden, dass die Anwendung von Sirolimus als Immunsuppression bei einer Lebertransplantation aufgrund eines HCC sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in den ersten 3-5 Jahren nach Transplantation erheblich verbessert. Das gilt insbesondere für Patienten die ein niedriges Rezidivrisiko haben [43]. In einer SiLVER Study von Geissler et al. wurde von 2006 bis 2014 über 8 Jahre insgesamt 525 Patienten mit HCC, die eine Lebertransplantation erhalten haben, untersucht. Diese wurden in zwei Gruppen unterteilt, die entweder mittels Rapamycin-Inhibitor freier Immunsuppression oder mit dem mTOR-Inhibitor Immunsuppressivum Sirolimus behandelt wurden und hinsichtlich rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben betrachtet wurden. Dabei konnte festgestellt werden, dass Sirolimus das rezidivfreie Überleben in den ersten 3-5 Jahren nach Transplantation, vor allem derjenigen Patienten, deren HCC innerhalb der

Milano-Kriterien lagen, verbessern konnte. Die Langzeit Untersuchung nach 5 Jahren ergab keine Verbesserung hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens der Sirolimus Gruppe, verglichen zu der Gruppe mit konventioneller Immunsuppression [43]. Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass es zu keinen ernsthaften Komplikationen bezüglich der Wundheilung oder Thrombosen der Lebergefäße kommt und daher Sirolimus ohne Bedenken angewandt werden kann [43].

In unserer Studie lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 1 Jahres-Überlebens derjenigen Patienten vor, die als mTor Inhibitor Immunsuppression erhalten haben, verglichen mit denjenigen die Rapamycin-Inhibitor freien Immunsuppression erhielten (100% vs. 86%). Hinsichtlich des Langzeitüberlebens waren die Ergebnisse mit 84% und 85% nahezu gleich.

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Immunsuppression festgestellt werden, allerdings wurde beobachtet, dass beide aufgetretenen Rezidive innerhalb der Gruppe mit Rapamycin-Inhibitor freien Immunsuppression auftraten.

## 6. Zusammenfassung

Das Hepatozelluläre Karzinom stellt eines der häufigsten Tumorarten weltweit dar. Da es häufig erst spät in seinem Krankheitsverlauf diagnostiziert wird, bringt es eine schlechte Prognose und eine sehr häufige Todesursache durch Krebs mit sich.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben, bei Patienten die eine Lebertransplantation aufgrund eines Hepatozellulären Karzinoms erhalten haben, zu untersuchen.

Dabei wurden 75 Patienten untersucht, die über den Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2013, in der Klinik für AVT-Chirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, eine Lebertransplantation aufgrund der primären Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ erhalten haben.

Das Alter des Patientenkollektivs zum Transplantationszeitpunkt lag im Median bei 58 Jahren und es lag ein Geschlechtsverhältnis von 4:1, männlich zu weiblich, vor. Alle 75 Patienten litten an einer Leberzirrhose und die Ursache konnte am häufigsten bei einer äthyltoxischen Grunderkrankung (25 Patienten), gefolgt von einer HCV Erkrankung (24 Patienten) und einer HBV Erkrankung (12 Patienten) gefunden werden.

Die Patienten warteten im Median 189 Tage auf eine passende Spenderleber. Eine präoperative „Bridging Therapie“ wurde bei 67 Patienten durchgeführt, wobei die Transarterielle Chemoembolisation bei 40 Patienten mit Abstand am häufigsten durchgeführt wurde. Postoperativ konnte bei 53 Patienten histologisch ein HCC bestätigt werden, wovon bei 35 Patienten der Tumor innerhalb der Milano Kriterien eingestuft wurde.

Nach einem mittleren Follow Up von 50 Monaten starben 11 Patienten und nur 2 Patienten erhielten ein Tumorrezidiv. Elf Patienten verloren ihr Transplantat, wovon 10 Patienten retransplantiert werden konnten.

Das Gesamtüberleben der Patienten lag nach 1 Jahr bei 88% und nach 5 Jahren bei 83%. Das rezidivfreie Überleben nach 1 Jahr bei 99% und nach 5 Jahren bei 96%.

Das Überleben in dieser Studie wird von der Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan beeinflusst. Die Patienten mit einer Wartezeit kürzer als 1 Jahr hatten eine Überlebensrate von 90% und 87% nach 1 und 5 Jahren verglichen zu 84% und 67% bei längerer Wartezeit.

Die Vorbehandlung mit einer „Bridging“ Therapie beeinflusste das Langzeitüberleben nach 5 Jahren positiv mit 86% vs. 44% ohne „Bridging“.

Hinsichtlich der morphologischen Auswahlkriterien konnten Langzeitüberlebensraten nach 5 Jahren von 83% für Patienten innerhalb der Milano Kriterien ermittelt werden. Des Weiteren wurde der Gedanke einer möglichen Ausweitung der Selektionskriterien zu den UCSF Kriterien betrachtet. Patienten innerhalb der UCSF Kriterien hatten ein Langzeitüberleben nach 5 Jahren von 85%. Dabei stellen sich die Ergebnisse in unserer Studie deutlich besser dar als in der Literatur.

In unserer Studie wurde auch die Erweiterung der Selektionskriterien in Richtung der biologischen Parameter genauer untersucht. Bei Betrachtung des biologischen Markers Alphafetoprotein lag das Langzeitüberleben nach 5 Jahren bei einem AFP < 20µg/l bei 85%, wohingegen bei einem AFP > 20 µg/l lediglich 60% erreicht werden konnten.

Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes stellt einen weiteren signifikanten Faktor dar. Die Patienten mit einem Differenzierungsgrad G1 und G2 hatten, mit 87% und 96% Überleben nach 1 Jahr, signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit G3 und einem 1-Jahres-Überleben von lediglich 50%. Das Grading hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Dabei betrug das rezidivfreie Überleben nach 1 Jahr bei Patienten mit G1 und G2 100% und bei Patienten mit G3 lediglich 75%.

Die Lebertransplantation hat sich als beste kurative Option für Patienten mit HCC und Leberzirrhose bestätigt. Die kurz- und langfristigen Ergebnisse nach Lebertransplantation bei HCC in Tübingen sind exzellent und deutlich besser als in der Literatur angegeben.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adam, R., Karam, V. , Delvart, V. , O'grady, J., Mirza, D. , Klempnauer, J. , Castaing, D. , Neuhaus, P. , Jamieson, N. , Salizzoni, M. , Pollard, S. , Lerut, J. , Paul, A. , Garcia-Valdecasas, Jc. , Rodriguez, Fs. & Burroughs, A. (2012) Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Hepatology*, 57(3): 675-688
2. Alter, M. J. (2007) Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 13(17): 2436-2441
3. Argo, C. K. & Caldwell, S. H. (2009) Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*, 13(4): 511-531
4. Baffy, G., Brunt, E. M. & Caldwell, S. H. (2012) Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol*, 56(6): 1384-1391
5. Barbara, L., Benzi, G., Gaiani, S., Fusconi, F., Zironi, G., Siringo, S., Rigamonti, A., Barbara, C., Grigioni, W., Mazziotti, A. & Et Al. (1992) Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*, 16(1): 132-137
6. Barbier, L., Muscari, F., Le Guellec, S., Pariente, A., Otal, P. & Suc, B. (2011) Liver resection after downstaging hepatocellular carcinoma with sorafenib. *Int J Hepatol*, 2011
7. Bauschke, A., Altendorf-Hofmann, A., Freesmeyer, M., Winkens, T., Malessa, C., Schierz, J. H., Teichgraeber, U. & Settmacher, U. (2016) Selective internal radioembolization in nonresectable hepatocellular carcinoma. *Chirurg*, 87(11): 956-963
8. Bekker, J., Ploem, S. & De Jong, K. P. (2009) Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant*, 9(4): 746-757
9. Belli, L. S., Duvoux, C., Berenguer, M., Berg, T., Coilly, A., Colle, I., Fagioli, S., Khoo, S., Pageaux, G. P., Puoti, M., Samuel, D. & Strazzabosco, M. (2017) ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol*, 67(3): 582-602

10. Benson, A. B., 3rd, Abrams, T. A., Ben-Josef, E., Bloomston, P. M., Botha, J. F., Clary, B. M., Covey, A., Curley, S. A., D'angelica, M. I., Davila, R., Ensminger, W. D., Gibbs, J. F., Laheru, D., Malafa, M. P., Marrero, J., Meranze, S. G., Mulvihill, S. J., Park, J. O., Posey, J. A., Sachdev, J., Salem, R., Sigurdson, E. R., Sofocleous, C., Vauthey, J. N., Venook, A. P., Goff, L. W., Yen, Y. & Zhu, A. X. (2009) NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(4): 350-391
11. Block, T. M., Mehta, A. S., Fimmel, C. J. & Jordan, R. (2003) Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 22(33): 5093-5107
12. Blum, H. E. (2005) Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. *World J Gastroenterol*, 11(47): 7391-7400
13. Blum, H. E. & Hopt, U. T. (2003) Hepatocellular carcinoma. Pathogenesis and multicentricity. *Chirurg*, 74(8): 709-716
14. Braat, A. E., Blok, J. J., Putter, H., Adam, R., Burroughs, A. K., Rahmel, A. O., Porte, R. J., Rogiers, X. & Ringers, J. (2012) The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*, 12(10): 2789-2796
15. Breedis, C. & Young, G. (1954) The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*, 30(5): 969-977
16. Broelsch, C. E., Malago, M., Testa, G. & Valentin Gamazo, C. (2000) Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl*, 6(6): 64-65
17. Bruix, J., Gores, G. J. & Mazzaferro, V. (2014) Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*, 63(5): 844-855
18. Bruix, J. & Sherman, M. (2005) Diagnosis of Small HCC. *Gastroenterology*, 129(4): 1364
19. Bruix, J. & Sherman, M. (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3): 1020-1022
20. Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J. M., Beaugrand, M., Lencioni, R., Burroughs, A. K., Christensen, E., Pagliaro, L., Colombo, M. & Rodes, J. (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the

- Study of the Liver. *J Hepatol*, 35(3): 421-430
21. Bruix, J., Sherman, M. & Diseases, Practice Guidelines Committee American Association For The Study Of Liver (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42(5): 1208-1236
  22. Bruno, S., Silini, E., Crosignani, A., Borzio, F., Leandro, G., Bono, F., Asti, M., Rossi, S., Larghi, A., Cerino, A., Podda, M. & Mondelli, M. U. (1997) Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*, 25(3): 754-758
  23. Bundesärztekammer (2015) Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* Available: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20150424.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20150424.pdf) [Accessed 14.9 2017].
  24. Calle, E. E., Rodriguez, C., K., Walker-Thurmond & Thun, M. J. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348(17): 1625-1638
  25. Cejna, M. (2006) Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinom (HCC). *J Gastroenterol Hepatol*, 4(2): 12-16
  26. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K. , Charlton, M. & Sanyal, A. J. (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6): 2005-2023
  27. Chiaramonte, M., Stroffolini, T., Vian, A., Stazi, M. A., Floreani, A., Lorenzoni, U., Lobello, S., Farinati, F. & Naccarato, R. (1999) Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*, 85(10): 2132-2137
  28. Chitapanarux, T. & Phornphutkul, K. (2015) Risk Factors for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. *J Clin Transl Hepatol*, 3(3): 182-188
  29. Choi, D., Lim, H. K., Rhim, H., Kim, Y. S., Yoo, B. C., Paik, S. W., Joh, J. W. & Park, C. K. (2007) Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*, 14(8): 2319-2329
  30. Cillo, U., Giuliani, T., Polacco, M., Herrero Manley, L. M., Crivellari, G. &

- Vitale, A. (2016) Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 22(1): 232-252
31. Cillo, U., Vitale, A., Bassanello, M., Boccagni, P., Brolese, A., Zanusi, G., Burra, P., Fagiuoli, S., Farinati, F., Ruge, M. & D'amico, D. F. (2004) Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 239(2): 150-159
32. Clavien, P. A., Lesurtel, M., Bossuyt, P. M., Gores, G. J., Langer, B. & Perrier, A. (2012) Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*, 13(1): 11-22
33. Cornberg, M., Protzer, U., Petersen, J., Wedemeyer, H., Berg, T., Jilg, W., Erhardt, A., Wirth, S., Sarrazin, C., Dollinger, M. M., Schirmacher, P., Däthe, K., Kopp, I. B., Zeuzem, S., Gerlich, W. H. & Manns, M. P. (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. *Z Gastroenterol*, 49(7): 871-930
34. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2016) Organspende und Transplantation in Deutschland Jahresbericht 2015. Available: <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html> [Accessed 14.9. 2017].
35. Donato, F., Boffetta, P. & Puoti, M. (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 75(3): 347-354
36. Dutkowski, P., De Rougemont, O., Mullhaupt, B. & Clavien, P. A. (2010) Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology*, 138(3): 802-809
37. Emmanouilidis, N., Peters, R., Ringe, B. P., Guner, Z., Ramackers, W., Bektas, H., Lehner, F., Manns, M., Klempnauer, J. & Schrem, H. (2016) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Resume Overlooking Four Decades of Experience. *J Transplant*.
38. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56(4): 908-943
39. Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant. Available:

www.eurotransplant.org [Accessed 14.9 2017].

40. Eurotransplant International Foundation (2016) Yearly Statistics Overview Eurotransplant 2015. Available: <http://statistics.eurotransplant.org> [Accessed 1.10 2016].
41. Farkas, S. & Schlitt, H. J. (2013) Resektion und Lebertransplantation bei hepatozellulären Karzinom. *Viszeralmedizin*, 29(0): 103-111
42. Figueras, J., Ibanez, L., Ramos, E., Jaurrieta, E., Ortiz-De-Urbina, J., Pardo, F., Mir, J., Loinaz, C., Herrera, L., Lopez-Cillero, P. & Santoyo, J. (2001) Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl*, 7(10): 877-883
43. Geissler, E. K., Schnitzbauer, A. A., Zülke, C., Lamby, P. E., Proneth, A., Duvoux, C., Burra, P., Jauch, K. W., Rentsch, M., Ganten, T. M., Schmidt, J., Settmacher, U., Heise, M., Rossi, G., Cillo, U., Kneteman, N., Adam, R., Van Hoek, B., Bachellier, P., Wolf, P., Rostaing, L., Bechstein, W. O., Rizell, M., Powell, J., Hidalgo, E., Gugenheim, J., Wolters, H., Brockmann, J., Roy, A., Mutzbauer, I., Schlitt, A., Beckebaum, S., Graeb, C., Nadalin, S., Valente, U., Turrión, V. S., Jamieson, N., Scholz, T., Colledan, M., Fändrich, F., Becker, T., Söderdahl, G., Chazouillères, O., Mäkisalo, H., Pageaux, G. P., Steininger, R., Soliman, T., De Jong, K. P., Pirenne, J., Margreiter, R., Pratschke, J., Pinna, A. D., Hauss, J., Schreiber, S., Strasser, S., Klempnauer, J., Troisi, R. I., Bhoori, S., Lerut, J., Bilbao, I., Klein, C. G., Königsrainer, A., Mirza, D. F., Otto, G., Mazzaferro, V., Neuhaus, P. & Schlitt, H. J. (2016) Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*, 100(1): 116-125
44. Goldberg, D., Ditah, I. C., Saeian, K., Lalehzari, M., Aronsohn, A., Gorospe, E. C. & Charlton, M. (2017) Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 152(5): 1090-1099
45. Gouillat, C., Manganas, D., Saguier, G., Duque-Campos, R. & Berard, P. (1999) Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg*, 189(3): 282-290
46. Greten, T. F., Malek, N. P., Schmidt, S., Arends, J., Bartenstein, P., Bechstein, W., Bernatik, T., Bitzer, M., Chavan, A., Dollinger, M., Domagk, D., Drognitz, O., Dux, M., Farkas, S., Folprecht, G., Galle, P.,

- Geissler, M., Gerken, G., Habermehl, D., Helmberger, T., Herfarth, K., Hoffmann, R. T., Holtmann, M., Huppert, P., Jakobs, T., Keller, M., Klempnauer, J., Kolligs, F., Korber, J., Lang, H., Lehner, F., Lordick, F., Lubienski, A., Manns, M. P., Mahnken, A., Mohler, M., Monch, C., Neuhaus, P., Niederau, C., Ocker, M., Otto, G., Pereira, P., Pott, G., Riemer, J., Ringe, K., Ritterbusch, U., Rummeny, E., Schirmacher, P., Schlitt, H. J., Schlottmann, K., Schmitz, V., Schuler, A., Schulze-Bergkamen, H., Von Schweinitz, D., Seehofer, D., Sitter, H., Strassburg, C. P., Stroszczynski, C., Strobel, D., Tannapfel, A., Trojan, J., Van Thiel, I., Vogel, A., Wacker, F., Wedemeyer, H., Wege, H., Weinmann, A., Wittekind, C., Wormann, B. & Zech, C. J. (2013) Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol*, 51(11): 1269-1326
47. Guba, M., Angele, M., Rentsch, M., Jauch, K. W., Zachoval, R., Kolligs, F., Gerbes, A. & Bruns, C. J. (2013) Therapy of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Chirurg*, 84(5): 385-390
48. Hamilton, S. R. & Lauri, L. A. (2000) Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press. IBAN: 9789283224105
49. Hashimoto, E., Yatsuji, S., Tobarai, M., Taniai, M., Torii, N., Tokushige, K. & Shiratori, K. (2009) Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 44(19): 89-95
50. Hassan, M. M., Zaghloul, A. S., El-Serag, H. B., Soliman, O., Patt, Y. Z., Chappell, C. L., Beasley, R. P. & Hwang, L. Y. (2001) The role of hepatitis C in hepatocellular carcinoma: a case control study among Egyptian patients. *J Clin Gastroenterol*, 33(2): 123-126
51. Helmreich-Becker, I., Meyer Zum Buschenfelde, K. H. & Lohse, A. W. (1998) Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy*, 30(9): 756-762
52. Hojo, M., Morimoto, T., Maluccio, M., Asano, T., Morimoto, K., Lagman, M., Shimbo, T. & Suthanthiran, M. (1999) Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 397(6719): 530-534
53. Hollebecque, A., Decaens, T., Boleslawski, E., Mathurin, P., Duvoux, C., Pruvot, F. R. & Dharancy, S. (2009) Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol*, 33(5): 361-369
54. Jara, M., Reese, T., Malinowski, M., Valle, E., Seehofer, D., Puhl, G.,

- Neuhaus, P., Pratschke, J. & Stockmann, M. (2015) Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*, 17(7): 651-658
55. Kamath, P. S. & Kim, W. R. (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45(3): 797-805
56. Khalili, K., Kim, T. K., Jang, H. J., Haider, M. A., Khan, L., Guindi, M. & Sherman, M. (2011) Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*, 54(4): 723-728
57. Khan, M. A., Combs, C. S., Brunt, E. M., Lowe, V. J., Wolverson, M. K., Solomon, H., Collins, B. T. & Di Bisceglie, A. M. (2000) Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 32(5): 792-797
58. Krinsky, G. A., Lee, V. S., Theise, N. D., Weinreb, J. C., Morgan, G. R., Diflo, T., John, D., Teperman, L. W. & Goldenberg, A. S. (2002) Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl*, 8(12): 1156-1164
59. Lawitz, E., Mangia, A. , Wyles, D. , Rodriguez-Torres, M. , Hassanein, T. , Gordon, S. C. , Schultz, M. , Davis, M. N. , Kayali, Z. , Reddy, K. R., Jacobson, I. M., Kowdley, K. V. , Nyberg, L. , Subramanian, G. M. , Hyland, R. H., Arterburn, S. , Jiang, D. , McNally, J. , Brainard, D. , Symonds, W. T., Mchutchison, J. G., Sheikh, A. M., Younossi, Z. & Gane, E. J. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 368(20): 1878-1887
60. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2013) Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0. Available: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Accessed 14.09. 2017].
61. Lin, T. S., Chiang, Y. C., Chen, C. L., Concejero, A. M., Cheng, Y. F., Wang, C. C., Wang, S. H., Liu, Y. W., Yang, C. H. & Yong, C. C. (2009) Intimal dissection of the hepatic artery following transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: an intraoperative problem in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 15(11): 1553-1556
62. Llovet, J. M., Bru, C. & Bruix, J. (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19(3): 329-

338

63. Llovet, J. M., Bruix, J., Fuster, J., Castells, A., Garcia-Valdecasas, J. C., Grande, L., Franca, A., Bru, C., Navasa, M., Ayuso, M. C., Sole, M., Real, M. I., Vilana, R., Rimola, A., Visa, J. & Rodes, J. (1998) Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*, 27(6): 1572-1577
64. Llovet, J. M., Burroughs, A. & Bruix, J. (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362(9399): 1907-1917
65. Llovet, J. M., Di Bisceglie, A. M., Bruix, J., Kramer, B. S., Lencioni, R., Zhu, A. X., Sherman, M., Schwartz, M., Lotze, M., Talwalkar, J. & Gores, G. J. (2008) Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 100(10): 698-711
66. Llovet, J. M., Fuster, J. & Bruix, J. (1999) Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, 30(6): 1434-1440
67. Lopez Hanninen, E., Vogl, T. J., Bechstein, W. O., Guckelberger, O., Neuhaus, P., Lobeck, H. & Felix, R. (1998) Biphasic spiral computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma before resection or orthotopic liver transplantation. *Invest Radiol*, 33(4): 216-221
68. Marengo, A., Rosso, C. & Bugianesi, E. (2016) Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*, 67,103-117
69. Mazzaferro, V. (2016) Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology*, 63(5): 1707-1717
70. Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Roayaie, S., Schwartz, M. E., Grazi, G. L., Adam, R., Neuhaus, P., Salizzoni, M., Bruix, J., Forner, A., De Carlis, L., Cillo, U., Burroughs, A. K., Troisi, R., Rossi, M., Gerunda, G. E., Lerut, J., Belghiti, J., Boin, I., Gugenheim, J., Rochling, F., Van Hoek, B. & Majno, P. (2009) Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*, 10(1): 35-43
71. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A. & Gennari, L.

- (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334(11): 693-699
72. Mcgahan, J. P., Brock, J. M., Tesluk, H., Gu, W. Z., Schneider, P. & Browning, P. D. (1992) Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*, 3(2): 291-297
73. Millonig, G., Graziadei, I. W., Freund, M. C., Jaschke, W., Stadlmann, S., Ladurner, R., Margreiter, R. & Vogel, W. (2007) Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 13(2): 272-279
74. Miltiados, O., Sia, D., Hoshida, Y., Fiel, M. I., Harrington, A. N., Thung, S. N., Tan, P. S., Dong, H., Revall, K., Chang, C. Y., Roayaie, S., Byrne, T. J., Mazzaferro, V., Rakela, J., Florman, S., Schwartz, M. & Llovet, J. M. (2015) Progenitor cell markers predict outcome of patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria undergoing liver transplantation. *J Hepatol*, 63(6): 1368-1377
75. Mion, F., Grozel, L., Boillot, O., Paliard, P. & Berger, F. (1996) Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, 111(6): 1587-1592
76. Mittal, S. & El-Serag, H. B. (2013) Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 (0): 2-6
77. Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., Grunwald, V., Thompson, J. A., Figlin, R. A., Hollaender, N., Urbanowitz, G., Berg, W. J., Kay, A., Lebwohl, D. & Ravaud, A. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637): 449-456
78. Nadalin, S., Capobianco, I., Panaro, F., Di Francesco, F., Troisi, R., Sainz-Barriga, M., Muiesan, P., Königsrainer, A. & Testa, G. (2016) Living donor liver transplantation in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 5(2): 159-175
79. Nadalin, S., Königsrainer, A., Capobianco, I., Malek, N. P. & Plentz, R. (2016) Primäre Lebertumoren. *UptoDate*, 10(01): 35-47
80. Nguyen, V. T., Law, M. G. & Dore, G. J. (2009) Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*, 16(7): 453-463

81. O'shea, R. S., Dasarathy, S. & Mccullough, A. J. (2010) Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51(1): 307-328
82. Panaro, F., Ramos, J., Gallix, B., Mercier, G., Herrero, A., Niampa, H., Pageaux, G. P. & Navarro, F. (2014) Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *Clin Transplant*, 28(5): 598-605
83. Park, H. C., Yu, J. I., Cheng, J. C., Zeng, Z. C., Hong, J. H., Wang, M. L., Kim, M. S., Chi, K. H., Liang, P. C., Lee, R. C., Lau, W. Y., Han, K. H., Chow, P. K. & Seong, J. (2016) Consensus for Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma from The 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): Current Practice and Future Clinical Trials. *Liver Cancer*, 5(3): 162-174
84. Park, J. O., Lee, S. I., Song, S. Y., Kim, K., Kim, W. S., Jung, C. W., Park, Y. S., Im, Y. H., Kang, W. K., Lee, M. H., Lee, K. S. & Park, K. (2003) Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol*, 33(10): 533-537
85. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2): 74-108
86. Penn, I. (1990) Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*, 323(25): 1767-1769
87. Pineda, J. A., Romero-Gomez, M., Diaz-Garcia, F., Giron-Gonzalez, J. A., Montero, J. L., Torre-Cisneros, J., Andrade, R. J., Gonzalez-Serrano, M., Aguilar, J., Aguilar-Guisado, M., Navarro, J. M., Salmeron, J., Caballero-Granado, F. J., Garcia-Garcia, J. A., Grupo Andaluz Para El Estudio De Las Enfermedades, Infecciosas & Hígado, Grupo Andaluz Para El Estudio Del (2005) HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 41(4): 779-789
88. Poon, R. T., Fan, S. T., Lo, C. M., Liu, C. L., Ng, I. O. & Wong, J. (2000) Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol*, 18(5): 1094-1101
89. Pote, N., Cauchy, F., Albuquerque, M., Voitot, H., Belghiti, J., Castera, L., Puy, H., Bedossa, P. & Paradis, V. (2015) Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J Hepatol*, 62(4): 848-854

90. Rana, A. & Hong, J. C. (2012) Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, 28(3): 258-265
91. Salem, R., Lewandowski, R. J. , Kulik, L. , Wang, E. , Riaz, A. , Ryu, R.K., Sato, K.T., Gupta, R. , Nikolaidis, P. , Miller, F. H. , Yaghamai, V. , Ibrahim, S. M. , Senthilnathan, S. , Baker, T. , Gates, V. L., Atassi, B. , Newman, S. , Memon, K. , Chen, R. , Vogelzang, R. L., Nemcek, A. A. , Resnick, S. A. , Chrisman, H. B. , Carr, J. , Omary, R. A. , Abecassis, M. , Benson, A. B. & Mulcahy, M. F. (2011) Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 140(2): 497-507
92. Schemmer, P., Nickkholgh, A. , Gerling, T. , Weitz, J. , Buchler, M. W. & Schmidt, J. (2009) Rescue allocation for liver transplantation within Eurotransplant: the Heidelberg experience. *Clin Transplant*, 23(21): 42-48
93. Schlitt, H. J., Loss, M., Scherer, M. N., Becker, T., Jauch, K. W., Nashan, B., Schmidt, H., Settmacher, U., Rogiers, X., Neuhaus, P. & Strassburg, C. (2011) Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z Gastroenterol*, 49(1): 30-38
94. Settmacher, U., Gotz, M., Rahmel, A., Barthel, E., Schlitt, H., Puhl, G., Broering, D., Lehner, F., Fischer, L., Paul, A., Schmidt, J., Nadalin, S., Obed, A. & Heise, M. (2011) Living donor liver transplantation in adults in the MELD era in Germany--a multi-center retrospective analysis. *Transpl Int*, 24(9): 904-911
95. Settmacher, U., Scheuerlein, H., Dittmar, Y. & Rauchfuss, F. (2013) Liver transplantation - current aspects of allocation, indication and donor pool expansion. *Zentralbl Chir*, 138(6): 604-610
96. Sherman, M. (2005) Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis*, 25(2): 143-154
97. Soriano, A., Varona, A., Gianchandani, R., Moneva, M. E., Arranz, J., Gonzalez, A. & Barrera, M. (2016) Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: Past and future. *World J Hepatol*, 8(1): 58-68

98. Sotiropoulos, G. C., Lang, H., Nadalin, S., Neuhauser, M., Molmenti, E. P., Baba, H. A., Paul, A., Saner, F. H., Weber, F., Hilgard, P., Frilling, A., Broelsch, C. E. & Malago, M. (2007) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: University Hospital Essen experience and metaanalysis of prognostic factors. *J Am Coll Surg*, 205(5): 661-675
99. Sotiropoulos, G. C., Malago, M., Molmenti, E. P., Nadalin, S., Radtke, A., Brokalaki, E. I., Lang, H., Frilling, A., Baba, H. A., Neuhauser, M. & Broelsch, C. E. (2006) Liver transplantation and incidentally found hepatocellular carcinoma in liver explants: need for a new definition? *Transplantation*, 81(4): 531-535
100. Sotiropoulos, G. C., Paul, A., Gerling, T., Molmenti, E.P., Nadalin, S., Napieralski, B.P., Treckmann, J., Lang, H., Saner, F., Frilling, A., Broelsch, C.E. & Malago, M. (2006) Liver transplantation with "rescue organ offers" within the eurotransplant area: a 2-year report from the University Hospital Essen. *Transplantation*, 82(3): 304-309
101. Stigliano, R., Marelli, L., Yu, D., Davies, N., Patch, D. & Burroughs, A. K. (2007) Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*, 33(5): 437-447
102. Sugiyama, M., Sakahara, H., Torizuka, T., Kanno, T., Nakamura, F., Futatsubashi, M. & Nakamura, S. (2004) 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 39(10): 961-968
103. Suruki, R. Y., Mueller, N., Hayashi, K., Harn, D., Degruittola, V., Raker, C. A., Tsubouchi, H. & Stuver, S. O. (2006) Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(12): 2521-2525
104. Takayasu, K., Arii, S., Ikai, I., Omata, M., Okita, K., Ichida, T., Matsuyama, Y., Nakanuma, Y., Kojiro, M., Makuuchi, M. & Yamaoka, Y. (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*, 131(2): 461-469
105. Tanabe, K. K., Curley, S. A., Dodd, G. D., Siperstein, A. E. & Goldberg, S. N. (2004) Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer*, 100(3): 641-650

106. Tateishi, R., Shiina, S., Teratani, T., Obi, S., Sato, S., Koike, Y., Fujishima, T., Yoshida, H., Kawabe, T. & Omata, M. (2005) Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*, 103(6): 1201-1209
107. Todo, S., Furukawa, H. & Tada, M. (2007) Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 13(11 ): 48-54
108. Toso, C., Mazzaferro, V., Bruix, J., Freeman, R., Mentha, G. & Majno, P. (2014) Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*, 14(10): 2221-2227
109. Toso, C., Mentha, G., Kneteman, N. M. & Majno, P. (2010) The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 52(6): 930-936
110. Vanni, E. & Bugianesi, E. (2014) Obesity and liver cancer. *Clin Liver Dis*, 18(1): 191-203
111. Vauthey, J. N., Lauwers, G. Y., Esnaola, N. F., Do, K. A., Belghiti, J., Mirza, N., Curley, S. A., Ellis, L. M., Regimbeau, J. M., Rashid, A., Cleary, K. R. & Nagorney, D. M. (2002) Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 20(6): 1527-1536
112. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M. & Romero-Gomez, M. (2015) Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2): 367-378
113. Vitale, A., Volk, M. L., Pastorelli, D., Lonardi, S., Farinati, F., Burra, P., Angeli, P. & Cillo, U. (2010) Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology*, 51(1): 165-173
114. Vivarelli, M., Cucchetti, A., Piscaglia, F., La Barba, G., Bolondi, L., Cavallari, A. & Pinna, A. D. (2005) Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl*, 11(5): 497-503
115. Wang, Z., Zhou, J., Fan, J., Tan, C. J., Qiu, S. J., Yu, Y., Huang, X. W. & Tang, Z. Y. (2009) Sorafenib inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*,

---

135(5): 715-722

116. Xu, X., Ke, Q. H., Shao, Z. X., Wu, J., Chen, J., Zhou, L. & Zheng, S. S. (2009) The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*, 54(2): 385-388
117. Yang, J. D., Kim, W. R., Coelho, R., Mettler, T. A., Benson, J. T., Sanderson, S. O., Therneau, T. M., Kim, B. & Roberts, L. R. (2011) Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(1): 64-70
118. Yang, S. H., Suh, K. S., Lee, H. W., Cho, E. H., Cho, J. Y., Cho, Y. B., Yi, N. J. & Lee, K. U. (2006) The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl*, 12(11): 1655-1660
119. Yao, F. Y., Ferrell, L., Bass, N. M., Watson, J. J., Bacchetti, P., Venook, A., Ascher, N. L. & Roberts, J. P. (2001) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33(6): 1394-1403
120. Yedibela, S., Fortsch, T., Hohenberger, W. & Meyer, T. (2004) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single European centre experience. *Langenbecks Arch Surg*, 389(2): 104-109
121. Zimmerman, M. A., Ghobrial, R. M., Tong, M. J., Hiatt, J. R., Cameron, A. M., Hong, J. & Busuttil, R. W. (2008) Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*, 143(2): 182-188

## 8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Dissertation wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter der Betreuung von Prof. Silvio Nadalin geschrieben.

Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Prof. Silvio Nadalin.

Die verwendeten Daten wurden nach Einarbeitung durch meinen Betreuer Herr Dr. Ivan Capobianco von mir eigenständig erhoben.

Die Datenanalyse erfolgte durch mich persönlich nach Besuch der des Kurses „Einführung in die Arbeit mit SPSS für Einsteiger“ am Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Herrn Dr. Rudolf Welskopf.

Ich versichere hiermit diese Dissertation eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.



Tübingen, den 18.9.2017

Sabrina Buob

## 9. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meiner Familie bedanken, die mir sowohl während meines Studiums, wie auch bei dieser Dissertation, immer unterstützend und motivierend zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herr Prof. Silvio Nadalin, sowie bei meinem Betreuer Herr Dr. Ivan Capobianco für die tatkräftige Unterstützung.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Rudolf Welskopf für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, sowie Frau Birgit Stenzl für das Korrekturlesen dieser Arbeit.