

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. HANS JÜRGEN SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

Chirurgische Behandlung maligner primärer Lebertumoren

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Franz Haller**

2008

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. HANS JÜRGEN SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

Chirurgische Behandlung maligner primärer Lebertumoren

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Franz Haller**

2008

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Pompiliu Piso

2. Berichterstatter: PD Dr. Esther Endlicher

Tag der mündlichen Prüfung: 08. April 2009

Inhaltsverzeichnis

A) Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	4
1. Einleitung.....	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Pathogenese.....	5
1.3 Risikofaktoren.....	6
1.4 Klinik.....	8
1.5 Diagnostik.....	9
1.6 Krankheitsverlauf.....	11
1.7 Therapie.....	12
2. Fragestellung.....	13
3. Patienten und Methoden.....	14
3.1 Leberresektion.....	14
3.1.1 Patientencharakteristik.....	14
3.1.2 ASA-Klassifikation.....	14
3.1.3 Vetto-Klassifikation.....	15
3.1.4 Klassifikation der Tumordifferenzierung.....	15
3.1.5 Untersuchte Prognoseparameter.....	15
3.2 Lebertransplantation.....	16
3.2.1 Patientencharakteristik.....	16
3.2.2 Operationstechnik.....	16
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Leberresektion.....	17
4.1.1 Lebertorerkrankungen.....	17
4.1.2 Allgemeinzustand der Patienten.....	18
4.1.3 Durchgeführte Eingriffe.....	18
4.1.4 Histologie.....	19
4.1.5 Postoperativer Verlauf.....	19
4.1.6 Langzeitergebnisse.....	20
4.1.6.1 Rezidive.....	20
4.1.6.2 Rezidivfreies Überleben.....	20
4.1.6.3 Postoperatives Gesamtüberleben.....	22
4.2 Lebertransplantation.....	25
4.2.1 Durchgeführte Eingriffe.....	25
4.2.2 Histologie.....	25
4.2.3 Postoperativer Verlauf.....	26
4.2.4 Langzeitergebnisse.....	26
5. Diskussion.....	27
5.1 Indikation zur Leberresektion bzw. Lebertransplantation.....	27
5.2 Leberresektion.....	39
5.2.1 Prognosefaktoren nach Leberresektion.....	39
5.2.1.1 Tumorgöße.....	39
5.2.1.2 Mikroskopische Gefäßinvasion.....	40
5.2.1.3 Multizentrität.....	41
5.2.1.4 Differenzierungsgrad.....	42
5.2.1.5 Mikrometastasen.....	43
5.2.1.6 Rezidivzeitpunkt.....	43
5.2.1.7 Zirrhose.....	44

5.2.1.8	Pfortaderinfiltration	46
5.2.1.9	Alpha-Fetoprotein	46
5.2.1.10	Präoperative Chemoembolisation	47
5.2.1.11	Perioperativer Blutverlust und Transfusion	48
5.2.1.12	Ausdehnung der Resektion	49
5.2.1.13	Sicherheitsabstand	51
5.2.1.14	Patientenalter	52
5.2.1.15	Geschlecht	53
5.2.2	Rezidiv- und Überlebenszahlen	54
5.3	Lebertransplantation	56
5.3.1	Lebendspende	56
5.3.2	Prognosefaktoren nach Lebertransplantation	59
5.3.2.1	TumorgroÙe und Multizentrität	59
5.3.2.2	Mikroskopische GefäÙinvasion	59
5.3.2.3	Differenzierung	60
5.3.2.4	Präoperative Chemoembolisation und Radiofrequenzablation	61
5.3.3	Rezidiv- und Überlebenszahlen	63
5.4	Alternative Behandlungsmethoden	65
5.4.1	Transarterielle Chemoembolisation	65
5.4.2	Radiofrequenzablation	67
5.4.3	Perkutane Ethanol Injektion	68
5.4.4	Kryotherapie und Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie	69
5.4.5	Chemotherapie	70
B)	Das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom (IHC)	72
1.	Einleitung	72
1.1	Epidemiologie	72
1.2	Pathogenese	73
1.3	Risikofaktoren	74
1.4	Klinik	75
1.5	Diagnostik	75
1.6	Therapie	76
2.	Fragestellung	78
3.	Patienten und Methoden	79
3.1	Patientencharakteristik	79
3.2	Untersuchte Prognoseparameter	79
4.	Ergebnisse	80
4.1	Lebervorerkrankungen und Allgemeinzustand der Patienten	80
4.2	Durchgeführte Eingriffe	80
4.3	Histologie	81
4.4	Postoperativer Verlauf	82
4.5	Langzeitergebnisse	82
4.5.1	Rezidive	82
4.5.2	Rezidivfreies Überleben	82
4.5.3	Postoperatives Gesamtüberleben	84
5.	Diskussion	85
5.1	Prognosefaktoren nach Resektion	85
5.1.1	Radikalität der Resektion	85
5.1.2	Regionale Lymphknotenmetastasen	86
5.1.3	Tumormorphologie	87
5.1.4	Multifokale Erkrankung	88
5.2	Alternative Behandlungsmethoden	88

5.3	Rezidiv- und Überlebenszahlen	88
C)	Seltene primäre maligne Lebertumore	90
1.	Fibrolamelläres Hepatozelluläres Karzinom.....	90
2.	Epitheloides Hämangioendotheliom	91
3.	Angiosarkom.....	92
4.	Fibrosarkom.....	93
5.	Leiomyosarkom	93
6.	Malignes Schwannom.....	94
7.	Hepatoblastom.....	94
8.	Rhabdomyosarkom.....	95
9.	Embryonales Sarkom.....	96
D)	Zusammenfassung.....	98
E)	Literaturverzeichnis	100
F)	Abbildungsverzeichnis	123
G)	Tabellenverzeichnis	124
H)	Lebenslauf.....	125
I)	Danksagung.....	126

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der chirurgischen Behandlung maligner, primärer Lebertumoren. Hierbei wird zunächst die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (Hcc) und anschließend des cholangiozellulären Karzinoms (Ccc) erörtert. Im Anschluss daran folgt eine Übersicht zu den seltenen, primären Lebertumoren.

A) Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko, Krebs zu entwickeln, beträgt bei Männern 43% und bei Frauen 38% ¹. Vergleicht man alle soliden Malignitäten, ist das hepatozelluläre Karzinom die fünfthäufigste Todesursache weltweit. Dies entspricht mehr als einer Million Todesfälle jährlich ². 75-90% der primären malignen Lebertumore sind die hepatozellulären Karzinome ³. In den letzten Jahren ist in Europa und den USA ein Anstieg der Hcc-Inzidenz zu beobachten, was am ehesten mit der zunehmenden Ausbreitung der Hepatitis B und C zu erklären ist ⁴. Außerdem wird eine Zunahme der Inzidenz bei Frauen beobachtet ⁵. Die Inzidenz des Hcc ist in den letzten Dekaden deutlicher gestiegen, als dies bei anderen malignen Erkrankungen der Fall ist ⁶.

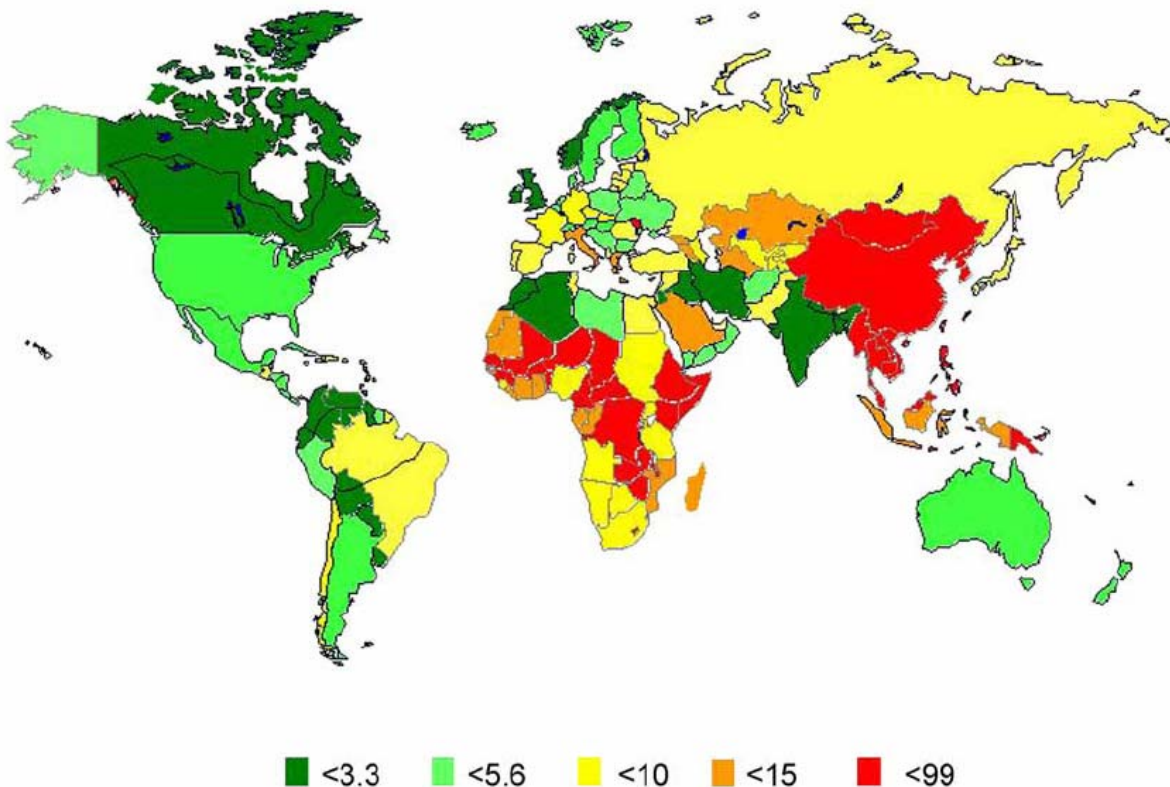


Abbildung 1: Inzidenz des Hcc weltweit ³

In der westlichen Bevölkerung beträgt die Hcc-Inzidenz 2,8/100000/Jahr, in Japan 20/100000/Jahr, in Südostasien und Afrika 100/100000/Jahr (Abbildung 1). Diese geografischen Unterschiede resultieren aus einer regional unterschiedlichen Verteilung der Risikofaktoren für ein Hcc, einer höheren Virushepatitis-Prävalenz in Asien, sowie einer erhöhten Aflatoxin-Exposition in Afrika ^{7,8}. Auch spielt das Alter zum Zeitpunkt des Kontaktes mit dem Kanzerogen eine wichtige Rolle. Je früher die Infektion mit einem Hepatitis-Virus bzw. die Aflatoxin-Exposition eintritt, desto jünger sind die Patienten bei der Erstdiagnose eines Hcc: In Mosambik liegt das durchschnittliche Patientenalter bei der Erstdiagnose zwischen 24 und 34 Jahren, in westlichen Industrienationen bei 60-70 Jahren. Die Hcc-bedingte Mortalitätsrate beträgt in den Entwicklungsländern 16,8/100000/Jahr, in den westlichen Ländern 8,1/100000/Jahr ^{9,10}.

1.2 Pathogenese

Die molekulare Pathogenese des Hcc ist bisher nicht endgültig geklärt ¹¹. Vermutlich liegt eine maligne Entartung der Hepatozyten aufgrund eines erhöhten Zellumsatzes im Rahmen einer chronischen Leberschädigung zugrunde. Die Entartung tritt dabei als Folge des Zusammenspiels zwischen Entzündungsreaktion, Regenerationsprozessen, Immunantwort und oxidativem DNA-Schaden auf ¹² (Abbildung 2).

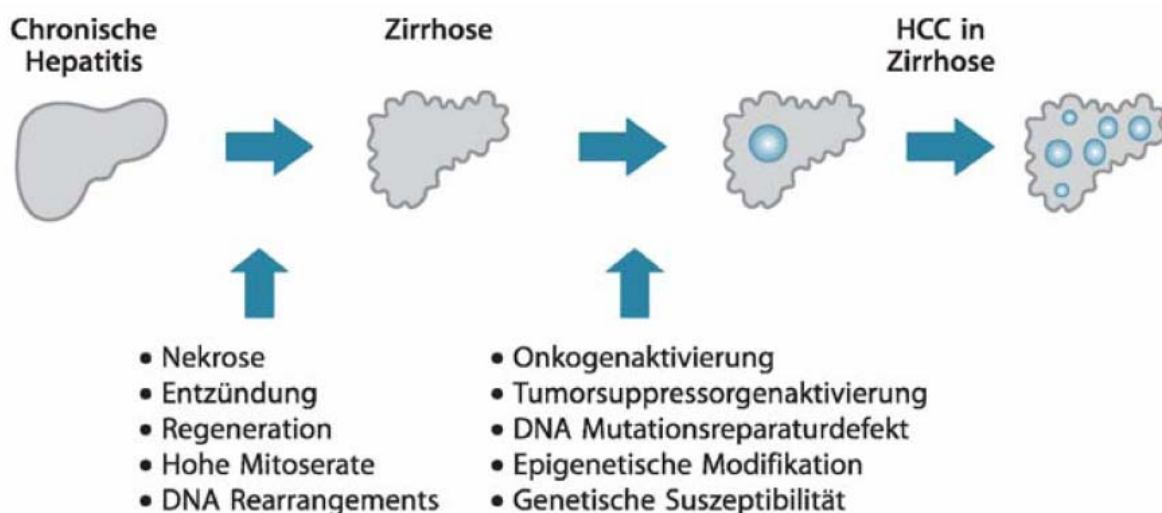


Abbildung 2: Entstehung Hcc ¹⁴

Dieser Prozess führt möglicherweise zur Aktivierung der Onkogene sowie zu einer Alteration der Tumor-Suppressor-Einheiten, wodurch der Weg für eine maligne Entartung gebahnt wird. Dabei potenzieren die chronisch einwirkenden Noxen den Entartungsvorgang. Dieser Hypothese kann allerdings bis jetzt auf molekulargenetischer Ebene keine bestimmte Abfolge von Mutationen zugeordnet werden ¹³.

Das Hcc weist eine ausgesprochen aggressive Biologie auf: die mittlere Verdopplungszeit der Tumormasse beträgt 6 Monate (bei einem Zeitrahmen von 1-19 Monaten). Ein charakteristisches Merkmal des Hcc ist die Fähigkeit, die Pfortader zu infiltrieren, was mit einer erheblichen Prognoseverschlechterung verbunden ist.

1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung des Hcc sind hinlänglich bekannt. Zahlreiche Studien unterstreichen den kausalen Zusammenhang zwischen Virushepatitis, Leberzirrhose und Hcc ^{13,14}. Eine Leberzirrhose gilt als obligate Präkanzerose. Dementsprechend ist das Hcc die häufigste Todesursache bei Zirrhose-Patienten in Europa ¹⁵. Der Schweregrad einer Zirrhose kann durch verschiedene Scores klassifiziert werden. Gebräuchlich ist der Child-Score: die Schwere der Leberzirrhose wird dabei aus 5 laborchemischen Parametern errechnet (Tabelle 1).

Klassifikation der "Child-Pugh-Klassifikation"				
Berechnung				
	Befund	1 Punkt	2 Punkt	3 Punkt
	INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
	Albumin (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
	Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
	Aszites	nicht, gering	mäßig, therapierbar	massiv, therapierefraktär
	Enzephalopathie (Grad)	0	I-II	III-IV
Bewertung				
	bis 7 Punkte:	Grad A, gute Leberfunktion (Child A)		
	8-10 Punkte:	Grad B, mäßige Leberfunktion (Child B)		
	>11 Punkte:	Grad C, geringe Leberfunktion (Child C)		

Tabelle 1: Child Score

Die Hcc-Inzidenz beträgt bei Zirrhose-Patienten etwa 3-6%/Jahr⁹. Laut Bruix et al. entstehen lediglich 5% der Hcc-Fälle in westlichen Nationen ohne zugrunde liegende Leberzirrhose¹². In asiatischen Ländern wird dagegen ein gehäuftes Auftreten eines Hcc ohne Zugrundeliegen einer Zirrhose beobachtet, vor allem bei Patienten mit Hepatitis B und/oder C^{16,17}. Das Risiko, ein Hcc in der Leberzirrhose zu entwickeln, hängt entscheidend von der Ätiologie der Zirrhose ab¹⁴ (Abbildung 3). Außerdem sind die Dauer und die Aktivität der Hepatopathie von Bedeutung.

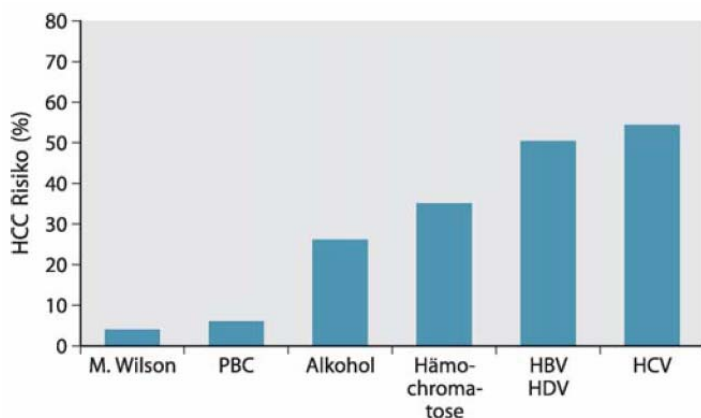


Abbildung 3: Hcc-Risiko von Patienten mit einer Leberzirrhose in Abhängigkeit von der Ätiologie der Lebererkrankung¹⁴

Die wichtigsten Risikofaktoren in der Hcc-Entstehung sind Hepatitis B und C, Alkohol und Aflatoxin¹⁸.

Gut 350 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis B-Virus infiziert, das entspricht ungefähr 5% der Weltbevölkerung. In Endemiegebieten sind sogar 10-20% der Population betroffen⁷. Das Lebenszeitrisiko, ein Hcc zu entwickeln, liegt bei Hepatitis B-Infizierten bei 10-25%³. Von entscheidender Bedeutung ist dabei, ob bereits eine Zirrhose vorliegt. Leiden mit Hepatitis B infizierte Personen schon an einer Zirrhose, so beträgt das jährliche Erkrankungsrisiko 1-9%, während es ohne Zirrhose bei 0,1-0,8% liegt¹⁸.

Etwa 3% der Weltbevölkerung (170 Millionen Menschen) sind mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Das Risiko, an einem Hcc zu erkranken, liegt bei Patienten mit HCV-Infektion und Leberzirrhose bei 3-5% jährlich. Ohne Vorliegen einer Leberzirrhose führt die Hepatitis C jedoch kaum einmal zu einem Hcc¹⁹. Angesichts der Datenlage entwickeln 20% aller HCV-Patienten eine Zirrhose, von denen wiederum bei ca. 20% ein Hcc resultiert. Die Induktion eines Hcc benötigt nach einer Infektion mit Hepatitis B oder C etwa 20-80 Jahre²⁰. In den Entwicklungsländern erfolgt die Infektion häufig

bereits während der Geburt oder in früher Kindheit. Gründe dafür sind ein niedriger hygienischer Standard, sowie Beschneidungen und andere medizinische Eingriffe. Dies führt dazu, dass das Manifestationsalter in diesen Ländern durchschnittlich geringer ist als in den entwickelten Ländern.

Ein weiterer Risikofaktor ist Alkohol. Der Pathomechanismus der Kanzerogenese durch Alkohol ist nicht bekannt. Unbestritten ist jedoch, dass Alkohol eine Zirrhose induzieren kann. Bei einem Alkoholkonsum von ca. 80 g/d über 25 Jahre hinweg, muss jeder zweite Patient mit einer Leberzirrhose rechnen²¹. Das Risiko, ein Hcc zu entwickeln, beträgt bei Patienten mit ethanolinduzierter Leberzirrhose 1-4% jährlich²². Anhand des bisherigen Kenntnisstandes ist nicht ersichtlich, ob die Prognose nach erfolgreicher Behandlung eines alkoholinduzierten Hcc durch Abstinenz bzw. fort-dauernden Alkoholenuss beeinflusst wird²³.

Weitere in diesem Zusammenhang bestehende Risikofaktoren sind Aflatoxin und Hämochromatose. Aflatoxine sind natürlich vorkommende Pilzgifte, die schon in geringen Konzentrationen eine kanzerogene Wirkung haben. Sie finden sich in Getreide, das unter schlechten Bedingungen (Dürre, Nässe) angebaut bzw. gelagert wird, was in Entwicklungsländern häufig der Fall ist. Als Beispiel hierfür ist Mosambik anzuführen, wo weltweit die höchste Hcc-Inzidenz zu finden ist. Dort stellt Aflatoxin den führenden Risikofaktor für die Hcc-Entwicklung dar. Das Aflatoxin induziert vermutlich eine Mutation des p53 Tumorsuppressor-Gens und begünstigt dadurch die Entstehung eines Lebermalignoms^{24,25}. Patienten mit einer Hämochromatose, bei denen sich eine Zirrhose entwickelt hat, weisen ebenfalls ein erhöhtes Hcc-Risiko auf. Das relative Risiko dieser Personengruppe, ein Hcc zu entwickeln ist 20-mal höher als in der Normalbevölkerung und liegt bei 3-4% jährlich¹⁸.

1.4 Klinik

In der Regel gibt es keine Frühsymptome der Erkrankung. Infolgedessen wird die Tumorerkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch. Die Diagnose wird im Schnitt erst 3 Jahre nach Entartung gestellt. Bei den Zirrhose-Patienten manifestiert sich die Erkrankung früher als bei Patienten ohne Zirrhose. Die Zeichen der Dekompensation (Aszites, Ikterus, Encephalopathie und Synthese-Leistung) treten bei Zirrhosepatienten mit Hcc früher auf als bei Patienten mit Hcc ohne Zirrhose. Die

Metastasierung erfolgt sowohl hämatogen als auch lymphogen. Die häufigsten Orte der Metastasierung sind die lokoregionalen Lymphknoten, die Lunge und das Skelett⁷.

1.5 Diagnostik

Eine frühe Diagnose des Hcc ist prognostisch von entscheidender Bedeutung. In einem Risikokollektiv muss ein Screening durchgeführt werden: Dafür kommen alle Patienten mit laborchemisch aktiver Hepatopathie und/oder einer Leberzirrhose in Frage²⁶. Als Screeningmethoden werden die Sonographie und die laborchemischen Analysen (Alpha-Fetoprotein s. u.) eingesetzt²⁷. Die European Association for the Study of the Liver (EASL) hat Leitlinien für das diagnostische Vorgehen publiziert (Abbildung 4). Diese Daten beziehen sich ausschließlich auf Zirrhose-Patienten.

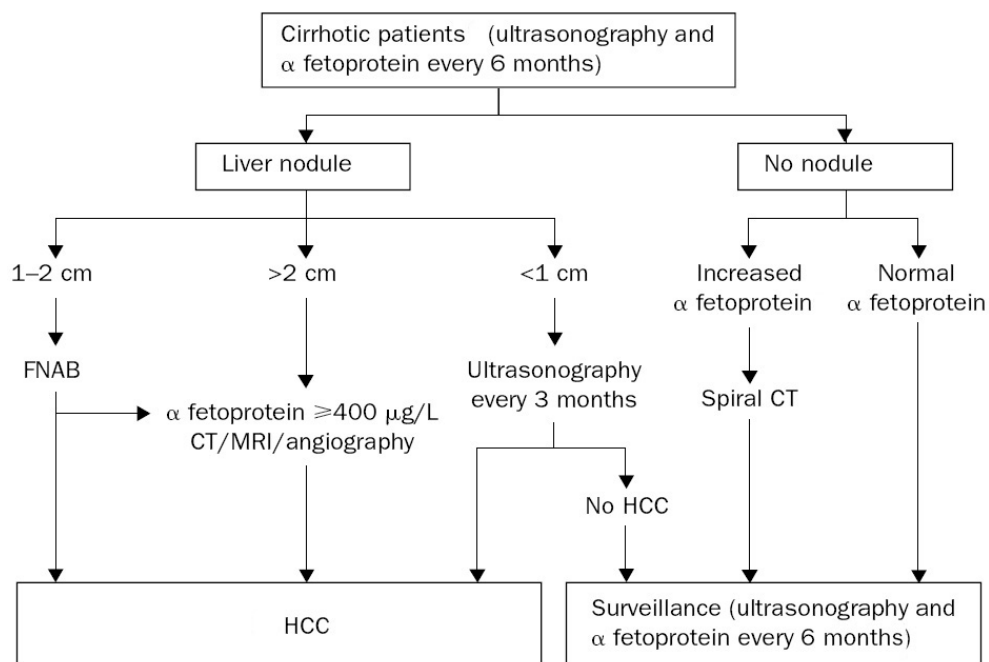


Abbildung 4: Screening Hcc⁴

(FNAB=nine-needle aspiration biopsy)

Eine verlässliche Diagnosestellung ist bei Läsionen, die kleiner als 1 cm sind, schwierig. In diesen Fällen sollten alle 3-6 Monate Ultraschallkontrollen durchgeführt werden. Falls nach 2 Jahren keine Veränderung festzustellen ist, kann zu den normalen Kontrolluntersuchungen übergegangen werden. Bei Tumoren zwischen 1 und

2 cm müssen weitere Bildgebungen erfolgen. Dafür stehen die Kontrastmittelverstärkte-Ultrasonographie, das CT und das MR zur Verfügung. Ist die Bildgebung allerdings nicht wegweisend, muss eine Biopsie diskutiert werden^{28,29}.

Die Leberbiopsie hat zwei Nachteile: zum einen die mit der Biopsie verbundene Morbidität und zum anderen die hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen. Das Risiko der Zellverschleppung im Stichkanal liegt bei 1,7% und die Mortalität bei 0,03-0,06%³⁰. Eine Biopsie hat nur diagnostische Wertigkeit, wenn sie einen positiven Befund ergibt. Dies wird angesichts der Häufigkeit der falsch-negativen Ergebnisse von 30-40% deutlich³¹.

Die Diagnose eines Hcc gilt als gesichert, wenn eine Leberläsion größer als 2 cm ist und eine arterielle Hypervaskularisation aufweist. Dieser Befund muss auf zwei verschiedenen bildgebenden Verfahren basieren³². Alternativ gilt die Diagnose ebenfalls als gesichert, wenn ein Tumor mit einer Größe von über 2 cm in einer Bildgebung nachweisbar ist und der Wert des α -Fetoproteins (AFP) über 400 ng/ml erhöht ist³³.

Der AFP ist ein Tumormarker, der in der Hcc-Diagnostik zum Einsatz kommt. Tatari-nov entdeckte 1968 erstmals einen erhöhten AFP-Wert bei Hcc-Patienten³⁴. Bis dato ist das AFP der einzige bekannte Hcc-Marker, allerdings weist er deutliche Limitationen hinsichtlich der Sensitivität (39-64%) und Spezifität (76-91%) auf¹⁸. Ein Wert über 20 ng/ml ergibt die besten Daten für Sensitivität (60%) und Spezifität. Würde man den cut-off Wert weiter senken, stiege die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse. Würde man hingegen den cut-off Wert auf 200 ng/ml anheben, so fiel die Sensitivität auf 22%¹⁵. Folglich kann der AFP-Wert eine wichtige diagnostische Zusatzinformation liefern. Darüber hinaus ist das AFP als Verlaufsparemeter in der Nachsorge von Bedeutung.

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) empfiehlt eine Bestimmung des AFP und eine Sonographie der Leber bei Zirrhose-Patienten alle 6 Monate als Screening-Maßnahme (Tabelle 2)²⁷:

TNM Klassifikation Hcc	
T0	No tumor found
T1	One nodule, ≤1.9 cm
T2	One nodule, 2 to 5 cm; two or three nodules, all ≤3 cm
T3	One nodule, >5 cm, two or three nodules at least one >3 cm
T4a	Four or more nodules of any size
T4b	T2, T3, or T4a, plus gross involvement of intrahepatic portal vein or hepatic vein, as indicated by CT, MRI, or ultrasonography
N1	Involvement of regional (porta hepatis) lymph nodes
M1	Metastatic disease including extrahepatic portal or hepatic vein involvement
Stage grouping	
Stage I	T1
Stage II	T2
Stage III	T3
Stage IVA1	T4a
Stage IVA2	T4b
Stage IVB	Any N1 or M1

Tabelle 2: TNM-Klassifikation

1.6 Krankheitsverlauf

Lediglich bei 10-15% der Hcc-Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch eine kurative Behandlung möglich. Das hat zur Folge, dass der überwiegende Teil der Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums eine lediglich palliative Therapie erhält². In diesem Fall beträgt die mittlere Lebenserwartung Wochen bis Monate. Einer deutschen Studie zufolge beträgt das mittlere Patientenüberleben bei unresektablen Tumoren nur 8,4 Monate ab der Diagnosestellung⁵. Nach einer Studie von Jaeck et. al überlebte kein Patient 3 Jahre nach Diagnosestellung unresektabler Befunde³⁵. Die Lebenserwartung ohne Therapie hängt vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Das Vorliegen der Tumorsymptome bei der Diagnosestellung hat eine prognostische Relevanz³⁶. Die häufigsten Todesursachen sind Leberversagen und Varizenblutung, gefolgt von Kachexie und Infektionen. In seltenen Fällen kommt es zu einer Tumorrupatur. Die 5-Jahresüberlebensrate bei unbehandeltem Hcc ist schlechter im Vergleich mit anderen Tumorentitäten.

1.7 Therapie

Langenbuch (1846-1901) führte 1888 die erste erfolgreiche Linksresektion der Leber beim Menschen durch. In den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts gelang dank Hjortsjös Topographie der intrahepatischen Gallenwege (1951), Healeys anatomischen Erkenntnissen der Leberarterien (1953) und Couinauds anatomischer Einteilung der Leber in 8 Segmente (1954) der entscheidende Fortschritt. Diese Entwicklungen führten zusammen mit der Verbesserung der operativen Technik in den Siebziger- bis Achtzigerjahren zur Etablierung der modernen Leberchirurgie^{37,38,39}.

Prinzipiell existieren zwei potenziell kurative Behandlungsmethoden: die Leberresektion und -transplantation. Perkutane Interventionen werden in der Regel bei inoperablen Tumoren als palliativer Eingriff angewendet. Bei kleineren Läsionen können diese Verfahren in Einzelfällen auch eine kurative Möglichkeit bieten.

2. Fragestellung

- Postoperative Ergebnisse nach Leberresektion und -transplantation
- Rezidivrate und Lokalisation
- Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion

3. Patienten und Methoden

Es werden zwei Patientengruppen analysiert: Die Leberresektions- und die Transplantationsgruppe. Für beide Gruppen wurde sowohl die postoperative Morbidität als auch die Langzeitergebnisse ermittelt.

3.1 Leberresektion

3.1.1 Patientencharakteristik

Am Universitätsklinikum Regensburg wurden 100 Leberresektionen bei 93 Patienten mit einem Hcc durchgeführt. Bei diesen 93 Patienten handelte es sich um 78 Männer (84%) und 15 Frauen (16%). Das Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt betrug 61,3 Jahre (20-83 Jahren).

Die Krankenakten der Patienten wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Fragebogens ausgewertet.

3.1.2 ASA-Klassifikation

Das Operationsrisiko wurde nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) eingeteilt (Tabelle 3) ⁴⁰.

Klassifikation der "American Society of Anesthesiologists" (ASA)	
Klasse I:	Gesunder Patient ohne Erkrankung außer der gegebenen chirurgischen Erkrankung.
Klasse II:	Leichte systemische Erkrankung.
Klasse III:	Schwere systemische Erkrankung, die nicht zu einer Invalidisierung führt.
Klasse IV:	Schwere systemische Erkrankung, mit konstanter Lebensbedrohung.
Klasse V:	Schwer kranker Patient, mit nicht mehr als 24 Stunden Lebenserwartung mit oder ohne Operation

Tabelle 3: ASA Klassifikation

3.1.3 Vetto-Klassifikation

Zur Einteilung der postoperativen Komplikationen nach ihrem Schweregrad wurde die Klassifikation nach Vetto verwendet (Tabelle 4) ⁴¹.

Klassifikation nach Vetto	
Grad 1	Komplikationen, die keine Auswirkung auf die Länge des stationären
Grad 2	Komplikationen, die zur Verlängerung des stationären Aufenthalts führten.
Grad 3	Interventionsbedürftige Komplikationen (z.B. Nachblutung, Anastomoseinsuffizienz).
Grad 4	Tödliche Komplikationen

Tabelle 4: Vetto-Klassifikation

In der Auswertung wurden nur Komplikationen des 2.-4. Grades berücksichtigt (= „relevante Morbidität“).

3.1.4 Klassifikation der Tumordifferenzierung

Die Differenzierung des Hcc wurde nach der WHO-Klassifikation eingeteilt ⁴².

3.1.5 Untersuchte Prognoseparameter

Folgende Faktoren wurden als potenzielle Prognoseparameter für das postoperative Überleben untersucht:

die Tumorgröße, die histologische Gefäßinvasion, die Multizentrität der Tumorausdehnung in der Leber, der Differenzierungsgrad, das fibrolammeläre Hcc (fHcc), die Invasion der Nachbarstrukturen, Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation und die Zahl der intrahepatischen Herde, eine Leberzirrhose, die Child-Klassifikation, das AFP und ein Alkoholabusus, eine präoperative Chemoembolisation, eine perioperative Transfusion, der intraoperative Blutverlust, die Ausdehnung der Resektion, der Sicherheitsabstand, die Durchführung einer Lymphknotendissektion, die postoperativen Komplikationen, eine Reoperation, die Dauer des stationären Aufenthalts,

die Radikalität der Resektion, das Alter, das Geschlecht, der Allgemeinzustand und ein Zweitkarzinom in der Anamnese.

Bei der Ausdehnung der Resektion wurde zwischen „Minor“- und „Major“-Resektion unterschieden. Kleinere Resektionen („minor hepatektomies“) werden in der Literatur als Resektionen von weniger als 4 Segmenten definiert. Ausgedehnte Resektionen („major hepatektomies“) hingegen umfassen 4 oder mehr Segmente.

Die Daten für die Überlebensstatistik wurden aus folgenden Quellen erhoben: erneute stationäre oder ambulante Aufnahme am Uniklinikum Regensburg, persönliche Korrespondenz mit den behandelnden Hausärzten oder anderen Kliniken sowie dem Patienten selbst (per Anschrift und telefonisch).

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurden eine univariate (Kaplan-Meier) und eine multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet.

3.2 Lebertransplantation

3.2.1 Patientencharakteristik

Zwischen April 1996 und September 2006 wurden 19 Lebertransplantationen bei Hcc-Patienten durchgeführt (13 Männer und 4 Frauen). Das Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt betrug 58 Jahre (42-75 Jahre).

3.2.2 Operationstechnik

Für die Cava-Anastomose wurden zwei verschiedene Techniken verwendet: eine End-zu-End-Anastomose und eine „Piggy-Back“-Anastomose. Die Gallengänge wurden End-zu-End oder Seit-zu-Seit anastomosiert. Für eine Autotransfusion des Patientenblutes wurde das „Cell-Saver“-System benutzt.

Die Daten wurden aus den stationären Akten der operierten Patienten retrospektiv erhoben. Hierfür wurde ein einheitlicher Fragebogen verwendet.

Aufgrund der geringen Fallzahl von 19 Operationen wurde lediglich eine deskriptive Statistik durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Leberresektion

Bei 93 Patienten wurden 100 Leberresektionen durchgeführt. 5 dieser Patienten hatten ein fibrolamelläres Hcc (fHcc). Ein Patient mit fHcc wurde zweimal operiert. 7 Patienten wurden an unserer Klinik zweimal operiert und bei einem Patienten fand die Erstoperation bereits auswärts statt. Somit betrug die Reresektionsrate 8%. Bei 2 Operationen handelte es sich um Notfalleingriffe wegen einer Tumorrupatur. Diese beiden akut operierten Patienten wurden in der Analyse des Langzeitüberlebens nicht berücksichtigt.

4.1.1 Lebervorerkrankungen

Die Auswertung zeigte, dass die meisten Patienten einen vorbestehenden Leberschaden aufwiesen: 57% der Patienten eine Zirrhose, 11% eine Fibrose und 20% eine Steatose. Als Risikofaktor konnte bei 13 Patienten (14%) ein Alkoholabusus und bei 17 Patienten (18%) eine Virushepatitis identifiziert werden. Davon waren serologisch 4 Patienten mit Hepatitis B, 8 Patienten mit Hepatitis C und 1 Patient mit Hepatitis B und C infiziert. Bei 4 Patienten konnte retrospektiv keine Ursache der Hepatitis festgestellt werden. Eine Hämochromatose lag bei 4 Patienten (4%) vor. Das Patientenkollektiv stellte sich nach der Child-Klassifikation folgendermaßen dar (Tabelle 5):

80	Patienten Child A
11	Patienten Child B
3	Patienten Child C
6	Patienten Child unbekannt

Tabelle 5: Ergebnisse nach Child

Die 80 Hcc-Patienten in der Child-A Kategorie setzen sich zusammen aus allen Patienten mit guter Leberfunktion - sowohl mit als auch ohne Leberzirrhose. Bei 2 Patienten war ein präoperativer Ikterus zu finden. Als präoperative Interventionen wurde

bei 10 Patienten eine Chemoembolisation und bei 2 Patienten eine ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie) durchgeführt.

4.1.2 Allgemeinzustand der Patienten

31 Patienten (33%) waren von einem Diabetes mellitus betroffen und bei 13 Patienten (14%) war in der Anamnese ein Zweitkarzinom zu eruieren.

Zum Zeitpunkt der Primäroperation hatten 4 Patienten Fernmetastasen, davon 2 Patienten in der Lunge, 1 Patient peritoneal und 1 Patient sowohl in der Lunge als auch im Peritoneum.

Das Operationsrisiko ergab sich nach der ASA-Einteilung wie in der Tabelle 6 gezeigt (Tabelle 7):

ASA 1	3 Patienten			
ASA 2	47 Patienten			
ASA 3	32 Patienten			
ASA 4	1 Patienten			
ASA 5	1 Patienten			
Bei 16 Patienten war die Einteilung nach ASA retrospektiv nicht eruierbar.				

Tabelle 6: Ergebnisse nach ASA

4.1.3 Durchgeführte Eingriffe

Die durchgeführten Eingriffe sind in der Tabelle 7 gezeigt (Tabelle 8):

34	atypische (nichtanatomische) Resektionen
13	Segmentresektionen
12	Bisegmentresektionen
1	Trisegmentresektion
12	linksseitige Lobektomien
11	linksseitige Hemihepatektomien
15	rechtsseitige Hemihepatektomien
1	linksseitig erweiterte Hemihepatektomie
4	rechtsseitig erweiterte Hemihepatektomien
	Mehrfachnennung möglich (mehrere Patienten hatten mehr als 1 Resektion)

Tabelle 7: Durchgeführte Eingriffe

Eine biliodigestive Anastomose wurde bei 4 Patienten angelegt. 2 Patienten davon erlitten eine Anastomoseinsuffizienz. Bei 33 Patienten wurden die hilären Lymph-

knoten disseziert. Der Abstand zwischen dem Tumor und dem Resektionsrand betrug in 24 Fällen weniger als 1 cm und in 59 Fällen mehr als 1 cm (unbekannt in 17 Fällen). Bei 10 Patienten fand eine intraoperative Tumoreröffnung statt. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 189 min (25-614 min). Bei 56 Patienten (56%) wurde eine temporäre Okklusion der Hilus-Gefäße (Pringle-Manöver) vorgenommen. Die Abklemmzeit betrug durchschnittlich 34,5 min (10-115 min), der Blutverlust lag im Schnitt bei 1260 ml (100-9000 ml). Intraoperativ erhielten 27 Patienten (31%) Erythrozyten-Konzentrate (bei 12 Patienten lag diesbezüglich keine Information vor). 14 Patienten (16%) erhielten FFP.

Die Radikalität der Operation war: R0-85 Patienten; R1-8 Patienten; R2-5 Patienten.

4.1.4 Histologie

Die Ausdehnung des Tumorbefalls war bei 79 Patienten unilobär und bei 21 bilobär. 64 Patienten hatten 1 Tumorherd, 21 Patienten 2-3 Herde und 5 Patienten hatten mehr als 3 Herde. Bei einem Patienten fehlte die Information zur Anzahl der Läsionen. Eine Infiltration der Nachbarstrukturen ereignete sich bei 3 Patienten: zweimal handelte es sich um eine Zwerchfellinfiltration, einmal um eine Bauchwandinvasion. Die histologischen Tumorstadien waren:

T1: 11 Patienten; T2: 37 Patienten; T3: 41 Patienten; T4: 8 Patienten; Tx: 8 Patienten
N0: 29 Patienten; N1: 2 Patienten; N2: 69 Patienten

Grading: G1: 35 Patienten; G2: 46 Patienten; G3: 8 Patienten; Gx: 11 Patienten

Eine mikroskopische Gefäßinvasion (V1) fand sich bei 49 Patienten.

4.1.5 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Liegedauer betrug im Durchschnitt 17 Tage, median 12 Tage (2-118 Tage). Die mediane Liegezeit auf der Intensivstation betrug 1,5 Tage (0-59 Tage). Die postoperativen Komplikationen umfassten kardiale (7), renale (7), respiratorische Komplikationen (24), Pneumonien (10), biliäre (15) (Biliome, Gallenleckagen) und hepatogene (20) (Leberversagen, Aszites) Komplikationen. Des Weiteren wurden Abszesse (3), Nachblutungen (5) und Wundinfektionen (15) diagnostiziert (Mehrfachnennungen möglich).

Postoperativ verstarben 10 Patienten (Mortalität 11%).

4.1.6 Langzeitergebnisse

Die Evaluation des Langzeitüberlebens bezieht sich auf 81 Patienten und 88 Operationen. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 29 Monate, median 24 Monate (0,1-100 Monate).

4.1.6.1 Rezidive

Insgesamt wurden 49 Rezidive dokumentiert. Damit hatten am Ende der Nachbeobachtungszeit 60% der Patienten ein Rezidiv erlitten. Bei 46 Patienten war der Rezidivzeitpunkt bekannt. Die Lokalisationen der Rezidive waren: ein isoliertes Leberrezidiv bei 25 Patienten, Fernmetastasen bei 6 Patienten und sowohl ein intra- als auch extrahepatisches Rezidiv bei 17 Patienten (Rezidivlokalisierung unbekannt bei 1 Patienten). Bei den Fernmetastasen handelte es sich um: Hirnmetastasen (2), Knochenmetastasen (3), Lungenmetastasen (11), Lymphknotenmetastasen (14), peritoneale Metastasen (7), sonstige Metastasen (6).

4.1.6.2 Rezidivfreies Überleben

Aus der Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurden die postoperativ verstorbenen Patienten ausgeschlossen. Die rezidivfreie 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 67%, 38% bzw. 31%. Das mittlere krankheitsfreie Überleben lag bei 42 Monaten.

Signifikante Auswirkungen auf das rezidivfreie Überleben zeigten in der univariaten Analyse:

eine Gefäßinvasion ($p=0,014$), eine bilobäre Ausdehnung des Tumors ($p=0,0064$), eine präoperativ durchgeführte Chemoembolisation ($p=0,004$), ein niedriger Differenzierungsgrad (G1 vs. G2/G3) ($p=0,006$), die Invasion von Nachbarstrukturen ($p=0,00001$), Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation ($p=0,0001$), die Radikalität der Operation (R0 vs. R1/R2) ($p=0,001$), ein Sicherheitsabstand über 1 cm ($p=0,01$), das T-Stadium (T1/T2 vs. T3/T4) ($p=0,03$) und die Anzahl der Tumorkläsionen (1 Herd vs. mehr als 1 Herd) ($p=0,0001$).

In der multivariaten Analyse blieben folgende Faktoren mit dem reduzierten rezidivfreien Überleben assoziiert:

Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation ($p=0,05$), die Radikalität der Operation ($p=0,04$) und die Anzahl der Tumorkläsionen ($p=0,0001$).

Folgende Tabelle zeigt alle untersuchte Parameter mit dem zugehörigen mittleren rezidivfreien Überleben:

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)	5-JÜR
α-Fetoprotein 15 ng/ml	unter 15 ng/ml	44	n. s. (p=0,24)	
	über 15 ng/ml	31		
α-Fetoprotein 400 ng/ml	unter 400 ng/ml	5	n. s. (p=0,58)	
	über 400 ng/ml	35		
α-Fetoprotein 2000 ng/ml	unter 2000 ng/ml	41	n. s. (p=0,5)	
	über 2000 ng/ml	32		
Alkoholabusus	Nein	42	n. s. (p=0,051)	
	Ja	23		
Alter	Jünger als 65 Jahre	47	n. s. (p=0,36)	
	Älter als 65 Jahre	27		
Gefäßinvasion (MVI)	Nein	52	0,014	43%
	Ja	25		16%
ASA- Klassifikation	ASA 1 und 2	40	n. s. (p=0,53)	
	ASA 3 und 4	31		
Tumorausdehnung	Unilobär	46	0,0064	34%
	Bilobär	19		22%
Blutverlust	weniger als 2 Liter	42	n. s. (p=0,24)	
	mehr als 2 Liter	38		
Präoperative Chemoembolisation	Nein	46	0,004	34%
	Ja	15		11%
Tumordurchmesser	kleiner 10 cm	33	n. s. (p=0,23)	
	größer 10 cm	53		
	kleiner 5 cm	33	n. s. (p=0,84)	
	größer 5 cm	44		
Interoperative Ek-Gabe	ohne Ek-Gabe	39	n. s. (p=0,44)	
	mit Ek-Gabe	40		
fHcc	Hcc	40	n. s. (p=0,09)	
	fHcc	58		
Differenzierungsgrade (G1 vs. G3)	G1	62	0,006	59%
	G2	26		16%
	G3	15		0%
Invasion der Nachbarstrukturen	Nein	43	0,00001	32%
	Ja	3		0%
Durchführung einer Lk- Dissektion	Nein	45	n. s. (p=0,5)	
	Ja	32		

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)	5-JUR
Ausdehnung der Resektion	Minor-Resektion	44	n. s. (p=0,5)	
	Major-Resektion	35		
Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation	Nein	43	0,0001	
	Ja	2		
Komplikationen postoperativ	Nein	41	n. s. (p=0,48)	
	Ja	37		
Radikalität der Operation (R0 vs. R1/R2)	R0	47	0,01	36%
	R1	15		0%
	R2	10		0%
Reoperation	Erstoperation	43	n. s. (p=0,22)	
	Zweitoperation	23		
Geschlecht	Mann	40	n. s. (p=0,5)	
	Frau	42		
Sicherheitsabstand	unter 1 cm	32	0,01	22%
	über 1 cm	50,5		41%
Dauer des stationären Aufenthalts	unter 13 Tage	38	n. s. (p=0,9)	
	über 12 Tage	39		
T-Stadium (T1/T2 vs. T3/T4)	T1	59	0,0001	65%
	T2	50		36%
	T3	34		26%
	T4	3		0%
Anzahl der Herde (solitär vs. multibel)	1 Herd	56	0,0001	46%
	2/3 Herde	11		8%
	mehr als 3 Herde	14		0%
Zirrhose	Nein	47	n. s. (p=0,5)	
	Ja	33		
Zweit-Karzinom in der Anamnese	Nein	41	n. s. (p=0,3)	
	Ja	43		

Tabelle 8: Faktoren rezidivfreies Überleben

4.1.6.3 Postoperatives Gesamtüberleben

Die postoperativ verstorbenen Patienten wurden in die Analyse des Gesamtüberlebens nicht mit eingeschlossen. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 52% und das mittlere Überleben bei 60,5 Monaten.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über alle Parameter die im Hinblick auf das postoperative Gesamtüberleben untersucht wurden (Tabelle 9):

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)	5-JÜR
α-Fetoprotein 15 ng/ml	unter 15 ng/ml	56	n. s. (p=0,3)	
	über 15 ng/ml	61		
α-Fetoprotein 400 ng/ml	unter 400 ng/ml	59	n. s. (p=0,6)	
	über 400 ng/ml	58		
α-Fetoprotein 2000 ng/ml	unter 2000 ng/ml	60	n. s. (p=0,4)	
	über 2000 ng/ml	67		
Alkoholabusus	Nein	60	n. s. (p=0,5)	
	Ja	51		
Alter	Jünger als 65 Jahre	71	0,04	63%
	Älter als 65 Jahre	41		27%
Gefäßinvasion (MVI)	Nein	68	n. s. (p=0,08)	
	Ja	43		
ASA- Klassifikation	ASA 1 und 2	58	n. s. (p=0,3)	
	ASA 3 und 4	52		
Tumoraus- dehnung	Unilobär	63	n. s. (p=0,15)	
	Bilobär	35		
Blutverlust	weniger als 2 Liter	59	n. s. (p=0,99)	
	mehr als 2 Liter	48		
Präoperative Chemoembo- lisation	Nein	48	n. s. (p=0,2)	
	Ja	74		
Tumordurch- messer	kleiner 10 cm	56	n. s. (p=0,4)	
	größer 10 cm	72		
	kleiner 5 cm	47	n. s. (p=0,3)	
	größer 5 cm	66		
Interoperative Ek-Gabe	ohne Ek-Gabe	67	n. s. (p=0,06)	
	mit Ek-Gabe	41		
fHcc	Hcc	59	n. s. (p=0,4)	
	fHcc	57		
Differenzierungs- grade (G1 vs. G3)	G1	77	0,04	74%
	G2	47		41%
	G3	23		0%
Ausdehnung der Resektion	Minor-Resektion	64	n. s. (p=0,3)	
	Major-Resektion	45		
Komplikationen postoperativ	Nein	66	n. s. (p=0,4)	
	Ja	47		

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)	5-JUR
Radikalität der Operation (R0 vs. R1/2)	R0	65	0,046	59%
	R1	27		
	R2	30		
	R1/R2	28		0%
Rezidivzeitpunkt	In den ersten 12 Monater	35	0,0496	20%
	Später	57		44%
Geschlecht	Mann	53	0,027	42%
	Frau	84		84%
Sicherheitsabstand	unter 1 cm	57	n. s. (p=0,2)	
	über 1 cm	61		
Dauer des stationären Aufenthalts	unter 13 Tage	64	n. s. (p=0,3)	
	über 12 Tage	56		
T-Stadium (T1 vs. T3)	T1	49	0,05	65%
	T2	63		
	T3	52		27%
	T4	21		
Anzahl der Herde	1 Herd	65	n. s. (p=0,2)	
	2/3 Herde	28		
	mehr als 3 Herde	43		
Zirrhose	Nein	64	n. s. (p=0,7)	
	Ja	50		

Tabelle 9: Faktoren postoperatives Gesamtüberleben

In Tabelle 10 werden die Faktoren zusammengefasst, die das Gesamtüberleben der Patienten nach Durchführung einer Resektion wegen eines Hcc in der univariaten bzw. in der multivariaten Analyse signifikant negativ beeinflussten:

Univariaten Analyse		Multivariaten Analyse	
Variable		Variable	
ein Alter über 65 Jahre	p=0,04	eine Ek-Gabe	p=0,003
ein niedrigerer Differenzierungsgrad (G1 vs. G3)	p=0,04	der Differenzierungsgrad	p=0,01
die Radikalität der Operation (R0 vs. R1/R2)	p=0,046	der Rezidivzeitpunkt	p=0,0007
der Rezidivzeitpunkt (in den ersten 12 Monaten postoperativ)	p=0,0496		
das männliche Geschlecht	p=0,027		
das T-Stadium (T1 vs. T3)	p=0,05		

Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse des postoperativen Überlebens

4.2 Lebertransplantation

Von insgesamt 19 Transplantationen waren 4 Transplantate Lebendspenden und 15 Transplantate wurden einem hirntoten Spender entnommen.

4.2.1 Durchgeführte Eingriffe

Die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 712 min (440-1044 min). Die intraoperative anhepatische Phase dauerte 32-140 min (durchschnittlich: 68 min). Ein veno-venöser Bypass wurde in einem Fall angelegt. Die Technik der V.cava-Anastomose war bei 5 Patienten eine End-zu-End-Anastomose und bei 14 Patienten eine „Piggy-Back“-Anastomose. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 300 min (190-491 min). Der Blutverlust betrug durchschnittlich 2325 ml (500-10000 ml).

4.2.2 Histologie

Ein tumorfreies Leberparenchym fand sich in 4 Fällen. Dies ist wohl auf die neo-adjuvanten Vorbehandlungen zurückzuführen. Bei 13 Patienten stellte sich eine R0 Situation dar. Ein Patient, der eine Lebendspende erhalten hatte, hatte eine R1 Situation. Bei einem Patienten fehlen die Angaben zur Radikalität.

4.2.3 Postoperativer Verlauf

Postoperativ wurden alle Patienten auf die Intensivstation verlegt. Die durchschnittliche Verweildauer dort betrug 8 Tage (2-62 Tage). Der gesamte postoperative stationäre Aufenthalt lag im Mittel bei 24 Tagen (11-62 Tage).

10 Patienten erlitten postoperative Komplikationen (**Morbidität: 53%**):

Pneumonie (1), gastrointestinale Blutung (1), allergischer Schock infolge ATG-Gabe (1), Galleleck (1), Abszess (1), Cholangitis (1), Pfortaderthrombose (1), Anastomosenstenose des Gallengangs (1), Leckage der biliodigestiven Anastomose (1), ausgedehnter Pleuraerguss (2), Nachblutung (2), arterielle Thrombose (2) und Wundinfekt (4). Zweimal musste eine operative Revision durchgeführt werden: einmal wegen einer Tamponadenentfernung und einmal wegen einer postoperativen Nachblutung.

Ein Patient verstarb wegen einer postoperativen Hirnblutung (**Mortalität: 5%**).

4.2.4 Langzeitergebnisse

Die Nachsorgedaten lagen für 16 der 18 überlebenden Patienten vor. Bei 2 Patienten war im Nachbeobachtungszeitraum ein intrahepatisches Hcc-Rezidiv aufgetreten. Bei einem der beiden Rezidive fehlten die postoperativen Daten. Dieser Patient verstarb schließlich an seinem Tumorleiden. 3 Patienten verstarben an nicht tumorassoziierten Ursachen: rezidivierende Infektionen (Pneumonien, Cholangitiden) infolge der Immunsuppression, eine Knickstenose der A. hepatica mit Transplantatversagen und einer cerebralen Blutung.

5. Diskussion

5.1 Indikation zur Leberresektion bzw. Lebertransplantation

Das Hcc präsentiert sich bei der Diagnosestellung meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Bei lediglich ca. 10-15% der Patienten ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine kurative Behandlung möglich⁴⁴. Dabei stehen zwei Behandlungsformen zur Verfügung: die Leberresektion und die Lebertransplantation.

Bei Patienten **mit einer Leberzirrhose** kann es aufgrund der eingeschränkten Leberfunktionsreserve nach einer Leberresektion gehäuft zum Auftreten postoperativer Leberinsuffizienz kommen, sodass für Patienten mit Hcc in Zirrhose stets zwischen der Resektion und der Transplantation als Behandlungsverfahren entschieden werden muss. Theoretisch stellt die Lebertransplantation in dieser Patientengruppe eher ein geeignetes Verfahren dar, da die Leberzirrhose eine Präkanzerose darstellt: sowohl die Tumorerkrankung als auch die Leberzirrhose würden durch die Transplantation saniert, außerdem würde man das Risiko eines Leberversagen nach Durchführung einer Resektion vermeiden.

Die ersten Erfahrungen mit der Lebertransplantation zur Behandlung eines Hcc bei einem unselektionierten Patientengut erbrachten schlechte Langzeitergebnisse mit einer hohen Rezidivrate: die 2- und 5-Jahresüberlebensraten betragen 30% bzw. 18%^{45,46}. Weiterer Autoren konnten zeigen, dass die Ergebnisse vor allem bei großen Tumoren (T3 und T4) deutlich schlechter waren^{47,48}.

In der Folge wurde die Lebertransplantation bei kleineren Tumoren untersucht^{49,50}. Diesmal konnten deutlich bessere Überlebensraten festgestellt werden. Bismuth et al. zeigten zum Beispiel, dass bei Patienten mit maximal 3 Läsionen und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Herdgröße von bis zu 3 cm nach 3 Jahren die Rezidivfreiheit bei 83% lag, verglichen mit 18% bei den Patienten, die mit einer Resektion behandelt wurden⁵¹.

In der Studie von Mazzaferro et. al. aus dem Jahr 1996 wurden 48 Patienten mit kleinen, unresektablen Hcc-Läsionen in einer Leberzirrhose untersucht. In die Studie wurden Patienten einbezogen, die in der präoperativen Bildgebung eine solitäre Hcc-Läsion bis zu 5 cm oder maximal 3 Läsionen mit bis zu 3 cm Durchmesser aufwiesen.

28% der Patienten wurden präoperativ vorbehandelt (meist mit einer Chemoembolisation). Die Schwere der Zirrhose war bei 12 Patienten Child A, bei 21 Patienten Child B und bei 15 Patienten Child C. Die Gesamtrezidivrate lag insgesamt bei 8% (4 Patienten). Postoperativ wurde das Explantat histologisch untersucht, wobei sich zeigte, dass in der präoperativen Diagnostik ein Teil der Tumore in Bezug auf die Ausdehnung unterschätzt worden war: 13 Patienten hatten die festgestellten Kriterien überschritten und 35 Patienten waren innerhalb der oben genannten Selektionskriterien geblieben. Bei singulären Läsionen mit maximal 5 cm Tumordurchmesser oder maximal 3 Läsionen mit bis zu 3 cm Durchmesser konnte ein krankheitsfreies Überleben über einen 4-Jahreszeitraum von 92% und ein Gesamtüberleben von 85% der Patienten erreicht werden. In der zweiten Gruppe (Läsionen über 5 cm oder mehr als 3 Läsionen) betrug das rezidivfreie Überleben nach 4 Jahren 59% und das Gesamtüberleben 50%. Die Ergebnisse dieser Studie wurden international als **Milan-Kriterien** anerkannt⁵².

Ob bei einzelnen Patienten mit Hcc in Zirrhose, welche die Milan-Kriterien nicht erfüllen, die Prognose durch eine Lebertransplantation doch verbessert werden kann, ist nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert^{53,54}. In ihrer Studie konnten Yao et. al. zeigen, dass bei einer singulären Läsion von bis zu 6,5 cm, bzw. bei bis zu 3 Läsionen mit einer Herdgröße von bis zu 4,5 cm, wobei der Gesamtdurchmesser dieser Herde jedoch 8 cm nicht überschreiten darf, der Studie von Mazzaferro entsprechende Ergebnisse erzielt werden können (d. h. unter Erfüllung der Milan-Kriterien)⁵⁵. Die Ergebnisse der Studie von Yao erhielten die Bezeichnung UCSF-Kriterien (nach University of California, San Francisco). Ein Unterschied zwischen der Milan-Studie und der UCSF-Studie war, dass die Feststellung der Tumorgöße und der Tumoranzahl in der erstgenannten Studie auf präoperativer Bildgebung basierte, wo hingegen bei der letztgenannten Studie die Tumorausbreitung anhand des Explantats festgestellt wurde. Aus der Literatur ist bekannt, dass in der präoperativen Bildgebung die Tumorausbreitung verglichen mit dem postoperativen histologischen Befund mindestens in einem Drittel der Fälle unterschätzt wird. In einer weiteren Studie versuchten Roayaie et al. über die Milan-Kriterien hinauszugehen: in die Studie wurden alle Patienten mit unresektablen Tumoren über 5 cm eingeschlossen, die keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer extrahepatischen Tumorausbreitung oder einer Pfortaderthrombose boten. Die Autoren konnten zeigen, dass das rezidivfreie 5-Jahresüberleben bei einer Tumorgöße zwischen 5 und 7 cm signifikant

höher ist, als bei einer Tumorgöße über 7 cm (55% vs. 34%)⁵⁶. Von Duffy et al. wurde die bislang größte Studie publiziert, welche die Milan-Kriterien (eine singuläre Läsion mit maximal 5 cm Tumordurchmesser oder maximal 3 Läsionen mit bis zu 3 cm Durchmesser) mit den UCSF-Kriterien (eine singuläre Läsion von bis zu 6,5 cm oder maximal 3 Läsionen mit einer Herdgröße von bis zu 4,5 cm, wobei der Gesamtdurchmesser dieser Herde im letztgenannten Fall 8 cm nicht überschreiten darf) vergleicht. Es wurden 467 Patienten mit unresektablem Hcc transplantiert. Es zeigte sich kein Unterschied im 5-Jahresüberleben zwischen den beiden Klassifikationen. Die Tumorausdehnung ließ sich sowohl über die präoperative Bildgebung als auch mithilfe des Explantats den beiden Klassifikationen zuordnen. Die Autoren dieser Studie empfehlen die Aufnahme der UCSF-Kriterien in das UNOS-Transplantationsgesetz⁵⁷. Angesichts der genannten Studien von Yao, Roayaie, Duffy und weiterer Studien^{58,59} bleiben die Milan-Kriterien Gegenstand der Diskussion und es bleibt abzuwarten, ob die UNOS-Transplantationsrichtlinien um die UCSF-Kriterien erweitert werden. Anhand von weiteren Daten muss zukünftig die interessante Frage geklärt werden: Was ist das minimal akzeptable „Outcome“ von Hcc-Patienten nach Lebertransplantation, das die Nutzung eines Spenderorgans rechtfertigt, das potenziell genutzt werden könnte z. B. für Patienten mit primär biliärer Zirrhose, die ein 5-Jahresüberleben von über 80% erreichen⁶⁰? Außerdem ist es ethisch schwierig, die wenigen zur Verfügung stehenden Transplantate für Patienten mit malignen Erkrankungen zu verwenden. Zweifel hieran äußern Sarpel et al.: 5-Jahresüberlebensraten von 50% stellen bei vielen Tumoroperationen ein gutes Ergebnis dar. Im Gegensatz dazu liegt aber die 5-Jahresüberlebensrate bei „Nicht-Hcc-Indikationen“ für die Lebertransplantation bei mindestens 70%. Infolge dessen muss bei einer Ausweitung der Transplantationskriterien diesen Zahlen Rechnung getragen werden⁶¹.

Aktuell werden international in den meisten Transplantationszentren die Milan-Kriterien zur Selektion im Rahmen von Lebertransplantationen bei Hcc herangezogen: Das United Network of Organ Sharing (UNOS) bestätigte die Milan-Kriterien als Selektionskriterien für die Transplantation (www.unos.org).

Bis 2002 wurden die Spenderorgane nach den UNOS-Kriterien (United Network for Organ Sharing) in Abhängigkeit von der Child-Klassifikation der Leberfunktion verteilt, wobei nicht zwischen Indikationen (Hcc oder andere) unterschieden wurde: In der

Kategorie 1 (High Urgency/HU) befanden sich die Patienten mit der höchsten Transplantationspriorität (z. B. akutes Leberversagen), in der Kategorie 2A (Child-Score \geq 10 Punkte) befanden sich intensivmedizinisch behandelte Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 7 Tagen bei Nichtvornahme einer Transplantation. In der Kategorie 2B befanden sich Patienten mit einem Child-Score bis zu 10 Punkten ohne Komplikationen der Zirrhose (z. B. Varizenblutung) oder Patienten mit einem Child-Score ab 7 Punkten, die bereits schwere Komplikationen der portalen Hypertension (portosystemische Enzephalopathie, spontane bakterielle Peritonitis, therapieresistenter Aszites, lebensbedrohliche Ösophagusvarizenblutung) erlitten hatten. Der niedrigste Grad für die Aufnahme auf die Warteliste (Kategorie 3) bestand aus Patienten mit einem Child-Score über 7 Punkten⁶². Die 2B-Gruppe war die größte Gruppe (56%). Diese Gruppe war in sich jedoch heterogen - hier fanden sich sowohl Patienten, die zuhause ihrer Arbeit nachgingen als auch Patienten mit wiederholten Hospitalisationen. Die Hcc-Patienten wurden zunächst unabhängig von der Child-Klassifikation primär der UNOS 2B-Kategorie zugerechnet, wenn sie die Milan-Kriterien erfüllten⁶³. Unter den Patienten in der gleichen UNOS-Kategorie wurden die Organe in Abhängigkeit von der Wartezeit vergeben⁶⁴.

Kritik an diesem Vergabesystem wurde dahingehend geäußert, dass der Einfluss der Wartezeit reduziert werden sollte, dass die Kategorien (1, 2A, 2B und 3) ihre Funktion verfehlten, Patienten in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung einer höheren Priorität zuzuordnen und außerdem war die Child-Klassifikation als Wartesystem für Lebertransplantationspatienten nie durch Studien geprüft worden (schwer objektivierbar)⁶⁵. Darüber hinaus enthält die Child-Klassifikation subjektive Parameter (Enzephalopathie, Aszites), welche eine Vergleichbarkeit schwierig machen⁶⁶. Die Anwendung der Milan-Kriterien war zu dieser Zeit aufgrund des erheblichen Spenderorganmangels sowie des Vergabemodus nach dem CTS-Score (Child-Turcotte-Score) beschränkt. Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderorgan in den meisten europäischen und amerikanischen Zentren betrug mindestens 10-12 Monate⁶⁷. Da die Patienten mit Hcc in Zirrhose, die im Prinzip die Milan-Kriterien erfüllten, im Vergleich zu Patienten mit anderen Lebertransplantations-Indikationen jedoch eine bessere Organfunktion aufwiesen, warteten sie länger auf ein Organ. Daraus resultierte eine Prognoseverschlechterung durch Überschreitung der Milan-Kriterien^{68,69}. Nach einem Jahr Wartezeit hatten 40% der Patienten die Milan-Kriterien bereits überschritten. Diese Patienten fielen dann aus der Warteliste und

verstarben innerhalb von 6 Monaten. Selbst in Spanien, dem Land mit der höchsten Organspenderrate weltweit (20 Spender auf 100 000 Personen), überschritten 15% der Hcc-Patienten während der Wartezeit die Milan-Kriterien ⁷⁰.

Um den oben genannten Kritikpunkten zu begegnen, sollte das **Model of Endstage Liver Disease (MELD)** Abhilfe schaffen ⁶⁹. Die Kategorie 1 der UNOS-Kriterien als höchste Priorität ist effektiv und konnte weiter auf diese Weise angewendet werden. Die Kategorien 2 und 3 wurden dagegen mithilfe des MELD-Systems verändert ⁶⁶. Das MELD-System wurde ursprünglich von Malinchoc et. al. entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit der postinterventionellen Mortalität nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) vorauszusagen. Es zeigte sich nämlich, dass die 3-Monats-Mortalität nach TIPS direkt vom Schweregrad der Leberdysfunktion abhängt ⁷¹. Im MELD-Score wird die Schwere der Leberinsuffizienz und damit auch das Mortalitätsrisiko (von 6-40 Punkten) anhand einer Formel errechnet, welche die relevanten Laborparameter berücksichtigt (INR, Kreatinin und Bilirubin).

In der Publikation von Malinchoc et. al. wurde zunächst auch die Ätiologie der Leberzirrhose berücksichtigt, später wurde der Score von der UNOS unabhängig von der Ätiologie angewandt und auf die Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation ausgeweitet. Der MELD-Score wird als Potenz mit der Basis 10^x (Ln: natürlicher Logarithmus) wie folgt berechnet (Abbildung 5):

$$\text{MELD} = (0.957 \times \text{LN}(\text{creatinine}) + 0.378 \\ \times \text{LN}(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \text{LN}(\text{INR}) + 0.643) \times 10$$

Abbildung 5: Berechnungsformel MELD-Score ⁶⁶

(MELD-Score-Rechner: www.gastroenterologie.uni-goettingen.de/MELD%20Score)

Laborwerte, die < 1 betragen, werden zum Zwecke der Berechnung auf 1,0 gesetzt. Die Obergrenze des zugelassenen Kreatinin-Werts beträgt 4 mg/dl (d. h. für Patienten mit einem Kreatininwert über 4 mg/dl wird der Kreatininwert auf 4 mg/dl festgesetzt) ⁷². Der mit der oben genannten Formel errechnete Wert wird auf ganze Zahlen gerundet und auf maximal 40 begrenzt. Für die Aktualisierung der Berechnung des MELD-Scores gelten folgende Regeln (Tabelle 12):

Dringlichkeitsstufe HU	Rezertifizierung nach 7 Tagen	Laborwerte nicht älter als 48 h
MELD \geq 25	Rezertifizierung nach 7 Tagen	Laborwerte nicht älter als 48 h
MELD \leq 24, $>$ 18	Rezertifizierung nach 1 Monat	Laborwerte nicht älter als 7 Tage
MELD \leq 18, \geq 11	Rezertifizierung nach 3 Monaten	Laborwerte nicht älter als 14 Tage
MELD \leq 10, $>$ 0	Rezertifizierung nach 12 Monaten	Laborwerte nicht älter als 30 Tage

Tabelle 11: Rezertifizierung MELD (www.bundesärztekammer.de)

Erfolgt innerhalb der angegebenen Fristen keine Rezertifizierung wird der MELD-Score durch die Vermittlungsstelle auf den Wert 6 zurückgestuft. Rezertifizierung bedeutet die Meldung der aktuellen Laborparameter an die zentrale Transplantationsstelle (UNOS/Bundesärztekammer).

Der MELD-Score wurde im Gegensatz zum Child-Turcotte-Score als guter Prognosefaktor der Mortalität anerkannt und validiert^{63,65}. Der MELD-Score wird ausschließlich mithilfe objektiver Variablen berechnet⁷³. Zudem wird die Nierenfunktion (Kreatinin) mit berücksichtigt. Bis zu 75% der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Verlauf der Krankheit eine Niereninsuffizienz. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass der ansteigende Schweregrad einer Zirrhose mit einer größeren Gefahr des gleichzeitigen Nierenversagens einhergeht^{74,75,76}.

Der MELD-Score berechnet die Wahrscheinlichkeit der Mortalität eines Patienten auf der Warteliste. Patienten mit einem höheren MELD-Score unterfallen einem höheren Mortalitätsrisiko und erhalten dementsprechend früher ein Organ. Dies entspricht der Strategie, dass die am stärksten von der Krankheit betroffenen Patienten („sickest first“) als erstes ein Organ erhalten⁷⁷. (Abbildung 6):

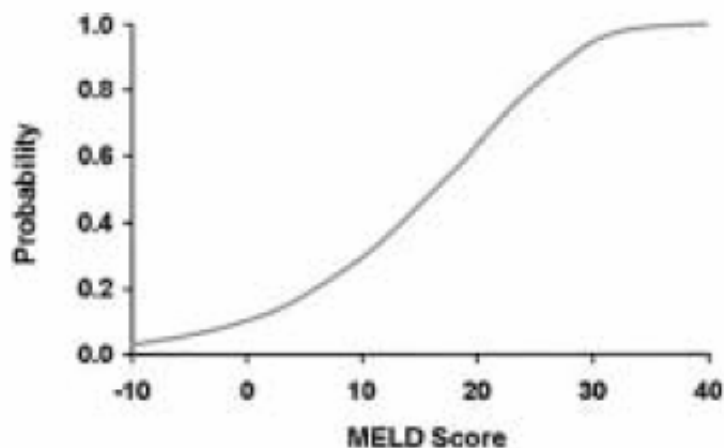


Abbildung 6: Zusammenhang MELD-Score und geschätzter 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung ⁶²

Seit Februar 2002 wird das MELD-System von der UNOS bei der Organvergabe berücksichtigt. Die Wartezeit spielt lediglich bei Patienten mit gleichen MELD-Scores eine Rolle ⁶⁶. Die UNOS 1 Kategorie (HU-Dringlichkeit) der alten Klassifikation bleibt jedoch unangetastet und wird weiterhin für die Patienten mit akuten Leberversagen appliziert. Der Vorteil des MELD-Systems gegenüber dem alten System zeigt sich darin, dass die Mortalität der Patienten auf der Warteliste nach Einführung des MELD-Scores deutlich abgenommen hat. Nach Einführung des MELD-Scores hat sich die Mortalität der Patienten auf der Warteliste um etwa 15% verringert ⁷⁸. Bis 2001 hatte die Zahl der Todesfälle unter den sich auf der Warteliste befindlichen Personen stets zugenommen. Nach Einführung des MELD-Scores fiel die Zahl in den USA von 2046 im Jahr 2001 auf 1364 im Jahr 2005 ⁷⁹. In der Literatur besteht kein Zweifel, dass dieser Rückgang auf die Einführung des MELD-Scores zurückzuführen ist ^{72,80}. Zudem wurde durch den MELD-Score die Wartezeit auf der Transplantationsliste verkürzt (von 656 Tagen vor der MELD-Einführung auf 416 Tagen in der MELD-Ära). Auch die Anzahl der Patienten, die aufgrund der Überschreitung der Milan-Kriterien von der Liste genommen werden mussten, verringerte sich ⁶².

Wegen des Risikos der Tumorprogredienz und des Überschreitens der Milan-Kriterien während der Wartezeit (s.o.) nehmen die Patienten mit Hcc in Zirrhose eine Ausnahmestellung in der Punktevergabe des MELD-Scores ein. Das Dilemma bei Hcc-Patienten mit Zirrhose war, dass diese Patienten bei Diagnosestellung oft einen niedrigen MELD-Score und deshalb keine Aussicht auf ein Organ haben. Gleichzeitig besteht aber bei diesen Patienten das Risiko, die Milan-Kriterien zu überschreiten

und von der Warteliste zu fallen. Durch die Sonderregelung sollte sichergestellt werden, dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann, bevor die dafür nötigen Milan-Kriterien überschritten werden. Die Ausnahmeregelung bestand darin, dass zum errechneten MELD-Score ein Extra-Score (bestehend aus der Tumorgröße sowie der Wartezeit) addiert wird. Der Extrascore basiert auf der Einschätzung des Risikos der Tumorprogredienz bzw. des Risikos, die Milan-Kriterien zu überschreiten und infolgedessen von der Warteliste zu fallen ⁶⁵.

Bei der Einführung des MELD-Scores im Februar 2002 hatten die Hcc-Patienten mit T1-Tumoren (eine Läsion unter 2 cm) zunächst zusätzlich den MELD-Score 24 erhalten und Hcc-Patienten mit T2-Tumoren (eine Läsion zwischen 2 und 5 cm oder zwei bis drei Läsionen bis zu 3 cm) zusätzlich den MELD-Score 29. Der MELD-Score 24 entspricht einem 15%igen Risiko und der Score 29 einem 30%igen Risiko, innerhalb von 3 Monaten auf der Warteliste die Milan-Kriterien zu überschreiten. (Tabelle 12) (www.bundesaerztekammer.de)

MELD Score	3-Monats-Mortalität
22	10 %
24	15 %
26	20 %
28	25 %
29	30 %
30	35 %
31	40 %
32	45 %
33	50 %
34	55 %
35	60 %
36	65 %
37	70 %
38	80 %
40	90 %

Tabelle 12: MELD-Score und 3-Monats-Mortalität

Diese Einschätzungen basieren auf den Arbeiten von Barbara et al. ⁸¹ und Cheng et al. ⁸², die sich mit der Tumorverdopplungszeit beschäftigen. Die genaue Zahl der Extrapunkte wurde zu Beginn etwas willkürlich festgelegt mit dem Ziel, eine Transplantation noch vor Überschreitung der Milan-Kriterien zu erreichen. Damit sollte dem aus Sicht der Hcc-Patienten bestehenden Risiko Rechnung getragen werden, die Milan-Kriterien zu überschreiten und infolgedessen die Aussicht auf ein Spenderorgan zu verlieren. Das Risiko, die Milan-Kriterien zu überschreiten, wurde mit dem Risiko gleichgesetzt, auf der Warteliste zu versterben. Das Ziel der Punktevergabe

war es, bei Patienten mit Hcc den gleichen MELD-Score zu erreichen wie bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung ohne Hcc, wenn beide Patientengruppen die gleiche Wartezeit haben. Zu diesem Zeitpunkt standen jedoch nur wenig Daten zur Verfügung, die eine Einschätzung der Tumorprogression möglich machten, und deshalb mussten weitere Daten hinsichtlich dieser Extra-Scores abgewartet werden.

Zudem wird bei Hcc-Patienten in Abhängigkeit von der Wartezeit auf der Transplantationsliste alle 3 Monate der MELD-Score angehoben. Die Erhöhung des MELD-Scores (um 22 Punkte) in dreimonatigen Abständen entspricht einem zehnpromzentigen Risiko, die Milan-Kriterien zu überschreiten. Zu diesem Zeitpunkt (alle 3 Monate) erfolgt wiederum eine Bildgebung, bei welcher die Milan-Kriterien erfüllt sein müssen, damit der Patient weiterhin auf der Warteliste bleiben darf ⁸³.

Als Folge dieser Ausnahmeregelung haben innerhalb von 3 Monaten 87% der Hcc-Patienten ein Spenderorgan erhalten. An manchen Transplantationszentren wurden 48% der Spenderorgane bei Hcc-Patienten transplantiert. Insgesamt war ein sechsfacher Anstieg der Lebertransplantationen bei Hcc-Patienten zu verzeichnen ⁷⁷. Ein Jahr nach Beginn der MELD-Ära zeigte sich, dass die Zahl der Hcc-Patienten, bei denen keine Transplantation vorgenommen wurde oder die auf der Warteliste verstarben, signifikant niedriger war als die Zahl der Patienten, die mit einer chronischen Lebererkrankung bei gleichem MELD-Score auf der Warteliste verstarben. Zudem zeigte sich, dass wiederum bei gleichem MELD-Score 30 Tage nach Aufnahme auf die Warteliste prozentual mehr Patienten mit einem Hcc als mit einer chronischen Lebererkrankung transplantiert wurden. Es wurde deutlich, dass die Sonderregelung für das Hcc zu stark gewichtet worden war. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die MELD-Score-Vergabe beim Hcc 2003 und 2004 revidiert ⁸³. Im April 2003 wurde der (zusätzlich vergebene) Score bei T1-Tumoren auf 20 Punkte und bei T2-Tumoren auf 24 Punkte gesenkt. Im Folgejahr erfolgte eine weitere Anpassung mit dem Wegfall des Extra-Score bei der Tumorgroße T1. Der Zusatz-Score 24 bei der Tumorgroße T2 wurde indessen weiter angewandt. Die Grundlage für diese Änderungen konnten Wiesner et al. zeigen: bei den Patienten, deren Tumorausdehnung präoperativ anhand der Bildgebung mit T1 angegeben wurde, konnte bei der pathologischen Aufarbeitung der explantierten Organe in 31% der Fälle kein Anhalt für eine Tumorerkrankung gefunden werden. Bei den T2-Tumoren (präoperativ in der Bildgebung) waren es 9% der Fälle. Ziel der Änderungen ist es, eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die auf der Warte-

liste versterben, und den Patienten mit einem Hcc, die die Milan-Kriterien überschreiten, herzustellen⁶². Huo et al. erläutern, dass die Punktezahl bei T2 Tumoren nochmals auf diesmal 22 Zähler gesenkt wurde⁷³. Dies ist jedoch in den Leitlinien der UNOS 09/2007 nicht nachzuvollziehen, da dort der Extra-Score für T2-Tumoren weiterhin mit 24 Punkten angegeben wird (policy8, S. 11 ff).

Für die Patienten, die bei Erstdiagnose des Hcc die Milan-Kriterien überschreiten, können sog. Down-Staging Strategien verwendet werden, damit die Milan-Kriterien nach der entsprechenden Vorbehandlung erfüllt werden und der Patient in die Transplantationsliste aufgenommen werden kann. Prinzipiell kommen folgende Down-Staging-Strategien in Frage: eine Leberresektion, eine Chemoembolisation (TACE), ggf. auch eine Radiofrequenzablation (RFA) oder eine perkutane Ethanolinjektion (PEI). In einer Studie wurde nach Explantation der Tumorleber die Wirksamkeit der genannten Downstaging-Methoden untersucht: die Patienten, die mit einer PEI behandelt worden waren, wiesen eine 90-100prozentige Tumornekrose auf (bei einer Läsion unter 4 cm). Patienten, die mit einer TACE behandelt wurden, ließen eine 20-50prozentige Tumornekrose erkennen und ein Patient, der mit RFA vorbehandelt worden war, eine 85prozentige Tumornekrose⁸⁴.

Die RFA hat sich als die Behandlungsmethode der Wahl bei Hcc-Patienten auf der Warteliste vor Lebertransplantation entwickelt⁸⁵. Neben Lu berichten Mazzaferro et al. ebenfalls über günstige Ergebnisse der RFA vor der Durchführung einer Lebertransplantation. 50 Hcc-Patienten, die Milan-Kriterien erfüllten, wurden mit der RFA behandelt, bevor sie transplantiert wurden. In den Explantaten fand sich in 55% der Fälle eine komplette Tumornekrose^{86,87}. Die RFA ist eine gute Therapieoption, um die Tumorprogression mit wenigen Komplikationen hinauszuzögern.

Das Down-Staging wird in der Literatur äußerst kontrovers diskutiert. Ohne Zweifel kann dabei die Tumormasse verkleinert werden. Jedoch ist es Gegenstand der aktuellen Diskussion (s. Prognosefaktoren nach Lebertransplantation), inwieweit dadurch die Prognose der Patienten beeinflusst wird^{88,89}. Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen unzureichende Erfahrungen bezüglich der Rezidivfreiheit und des postoperativen Überlebens für transplantierte Hcc-Patienten nach Downstaging. Deshalb erhalten diese Patienten im UNOS-Allokations-System auch nicht automatisch den MELD-Extrascore, sondern jeder Einzelfall wird von einem „Regional Review Board“ geprüft⁹⁰.

Die Hcc-Patienten, die bei Erstdiagnose die Milan-Kriterien erfüllen und anschließend mit einem Ablationsverfahren behandelt werden, erhalten weiterhin den MELD-Extrascore ohne von einem „Regional Review Board“ geprüft werden zu müssen. Die Punktevergabe erfolgt auch, wenn die Tumorausdehnung unter das Stadium T2 fällt (UNOS policy: 3.6 Organ Distribution: Allocation of livers).

In Deutschland und anderen Eurotransplant (ET)-Ländern wurde 2006 die MELD-basierte Allokation der Organe übernommen ⁹¹. Die Bundesärztekammer verabschiedete am 01.01.2007 folgende Richtlinien im Bezug auf Patienten mit einem Hcc (Richtlinien zur Organtransplantation, § 16 Abs.1 Nr. 2 und 5 Transplantationsgesetz, Kapitel 14, S. 637 ff.): Patienten mit Hcc und der Tumorausdehnung T2 (der Patient hat einen Tumor zwischen 2 und 5 cm bzw. bis zu 3 Tumoren unter 3 cm und ist frei von extrahepatischen Metastasen und vaskulär invasivem Wachstum, d. h. er erfüllt die Milan-Kriterien) erhalten von Beginn an einen zusätzlichen MELD-Score (matchMELD) von 24. Der Score 24 entspricht einer 15prozentigen Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 3 Monaten auf der Warteliste zu versterben. Zudem wird der MELD-Score dieser Patienten alle drei Monate entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von 10% angehoben (entspricht 22 Punkten) (www.bundesaerztekammer.de).

Bei Patienten **ohne Leberzirrhose** oder bei Patienten mit Leberzirrhose und guter Leberfunktion (Child A) ist die Leberresektion das Verfahren der Wahl ⁹². Bei Patienten ohne Zirrhose wird die Resektion als bevorzugte Methode gewählt, da meist eine ausreichende Leberfunktionsreserve vorhanden ist. Bei Patienten mit gesunder Leber können bis zu drei Viertel des Organs ohne Funktionsverluste reseziert werden, da die Restleber durch Hypertrophie regeneriert ⁹³. Bei Patienten mit kleinen (unter 5 cm) singulären Hcc-Herden in einer Child-A-Zirrhose gibt es bisher keine klare Richtlinien zur Auswahl der Behandlungsmethode (d. h. Resektion oder Transplantation). In zahlreichen Studien finden sich annähernd gleiche Überlebensdaten für beide Verfahren ^{48,49,51,52}. Aufgrund des Organmangels wird daher in dieser Patientengruppe von den meisten Autoren eine Leberresektion favorisiert.

Kontraindikationen sowohl für eine Lebertransplantation als auch für eine Leberresektion stellen eine Infiltration der Pfortader oder der Vena cava inferior sowie eine

extrahepatische Tumorausbreitung dar⁶⁸. In diesen Fällen stehen alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung (s.u.).

Folgende Abbildung stellt die therapeutische Vorgehensweise im Hinblick auf die individuelle Tumormanifestation dar (Abbildung 7)²⁰:

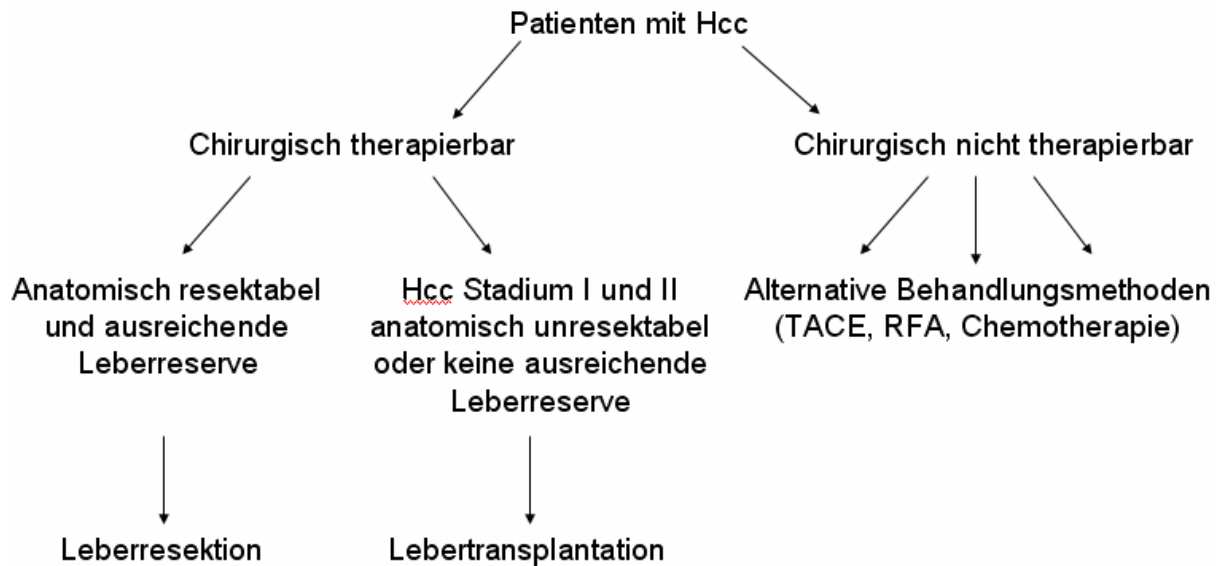


Abbildung 7: Therapeutische Vorgehensweise²⁰

5.2 Leberresektion

5.2.1 Prognosefaktoren nach Leberresektion

5.2.1.1 Tumorgröße

Von vielen Autoren wird die Tumorgröße als wegweisender Parameter für das postoperative Überleben genannt⁹⁴⁻⁹⁶. Lau et al. geben für die jeweilige pT-Größe die zugehörigen 5-Jahresüberlebensraten an (pT1-4): die 5-Jahresüberlebensraten in ihrer Studie betragen 72%, 55%, 34% bzw. 8%⁹⁷. Das pT-Stadium beeinflusst in unseren Ergebnissen zufolge das mittlere rezidivfreie Überleben signifikant: vergleicht man pT1 mit pT4, so sinkt das mittlere rezidivfreie Überleben von 59 Monaten auf 3 Monate. Größere Läsionen sind mit einer höheren Rezidivrate behaftet und infolge dessen mit einer schlechteren Prognose verbunden.

In Zusammenhang mit der Tumorgröße hat bei unseren Daten zusätzlich die Ausdehnung des Tumors auf beide Leberhälften prognostische Bedeutung. Ist der Tumor nur unilobär vorhanden, beträgt die mittlere rezidivfreie Zeit 46 Monate, findet sich eine bilobäre Infiltration, sinkt das mittlere rezidivfreie Überleben auf 19 Monate. In einer Studie von Bismuth et al. lag die 3-Jahresrezidivfreiheit bei 60% der Tumoren unter 3 cm verglichen mit nur 28% bei Läsionen über 5 cm vor⁵¹.

In der Literatur findet man Grenzwerte für die Tumorgröße, von deren Erreichen an die Prognose schlechter wird. Schöniger et al. beschreiben, dass in der multivariaten Analyse eine Tumorgröße, die über 50% der Lebermasse erreicht, einen Risikofaktor für das Überleben darstellt²². Liau und Calvet et al. fanden ebenfalls bei Hcc-Patienten mit Läsionen unter 5 cm eine bessere Überlebensrate als bei größeren Tumoren^{98,99}. In der Literatur besteht daher weitgehend Einigkeit, dass ab einer Tumorgröße von 5 cm die Rezidivhäufigkeit steigt und die Prognose schlechter wird⁹⁸⁻¹⁰². Allerdings finden sich bei der Mehrzahl der Hcc-Patienten bei Diagnosestellung Tumoren von über 5 cm¹⁰³.

Kontrovers werden die Ergebnisse bei der Resektion von großen Tumoren (>10 cm) diskutiert. In einer Studie von Ponn et al. wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A (120 Patienten) war von Läsionen mit einer Größe von über 10 cm betroffen, während Gruppe B (368 Patienten) aus Patienten mit Tumoren unter 10 cm bestand. Die Ergebnisse der Arbeit waren, dass das mittlere Überleben bei Tu-

moren über 10 cm 19 Monate betrug, bei Tumoren bis zu 10 cm hingegen bei 45 Monaten lag¹⁰⁴.

Kontrovers dazu konnten Liao et al. in ihren Untersuchungen zeigen, dass bei Läsionen bis zu bzw. über 10 cm keine Unterschiede bezüglich der Rezidivhäufigkeit und des Gesamtüberlebens zu finden waren. Die 5-Jahresüberlebensraten betrug jeweils 33% und das mittlere Überleben lag bei 32 Monaten. Die Autoren untersuchten ebenfalls, ob in ihrem Patientenkollektiv ein Grenzwert festzustellen ist, ab dem der Nutzen einer chirurgischen Intervention verloren geht. Eine Tumorgöße über 15 cm führte ebenfalls zu keinem Überlebensunterschied verglichen mit Tumoren von 10-15 cm. Die Autoren behaupten deshalb, dass die Tumorgöße allein keinen entscheidenden Prognosefaktor darstellt⁹⁹.

5.2.1.2 Mikroskopische Gefäßinvasion

Der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) wird in zahlreichen Studien eine negative Auswirkung auf die postoperative Prognose zugeschrieben¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Die Prognoseverschlechterung ist dadurch zu erklären, dass die MVI mit einer hohen Anzahl an intra- und extrahepatischen Metastasen einhergeht.

Kondo et al. untersuchten zwei Vergleichsgruppen von Hcc-Patienten, die von einem solitären Hcc betroffen waren. Eine Patientengruppe bestand aus Patienten, die an einem frühen (innerhalb von 2 Jahren aufgetretenen) postoperativen Rezidiv der Tumorerkrankung verstarben. Die zweite Untersuchungsgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die einem späten (über 2 Jahre nach der Operation aufgetretenen) Rezidiv des Tumors erlagen. 18 Patienten verstarben innerhalb von 2 Jahren postoperativ, 92 Patienten überlebten länger als 2 Jahre. Die multivariate Analyse zeigte, dass die MVI den einzigen unabhängigen und signifikanten Prognosefaktor darstellte. 64 von 68 Patienten (94%) ohne MVI überlebten länger als 2 Jahre. Von den 42 Patienten, deren Tumoren eine MVI aufwiesen, starben 14 Patienten (33%) innerhalb von 2 Jahren nach der Resektion. Von den 18 Patienten, die in den ersten beiden postoperativen Jahren verstarben, zeigten 14 Patienten eine MVI (78%). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 72% ohne MVI und 43% mit MVI¹⁰⁸. Die prognostische Bedeutung der MVI wird durch unsere Daten bestätigt, erreicht allerdings keine Signifikanz. Die 5-Jahresüberlebensrate lag ohne Gefäßinvasion bei 43% verglichen mit 16% mit Gefäßinvasion. In einer aktuellen Studie kommen Sumie et al. zu dem Ergebnis, dass die MVI den wichtigsten Prognoseparameter nach Vornahme einer

Resektion darstellt. In der japanischen Studie mit 110 Hcc-Patienten lag die Rezidivfreiheit nach 5 Jahren bei 59% der Patienten mit MVI und sogar bei 92% der Patienten ohne MVI. Die Autoren beklagen, dass die präoperative Diagnose der MVI nur sehr schwierig zu erreichen sei. Durch die Kenntnis vom Vorliegen einer MVI könnte schon vor der Operation die Prognose besser eingeschätzt werden ¹⁰⁷.

Liau et al. bekräftigen ebenfalls die Bedeutung der MVI: die oben (s. Tumorgroße) genannte Studie zeigt bei großen Tumoren (über 10 cm) dieselbe Überlebensrate wie bei kleinen Läsionen (bis einschließlich 10 cm). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in dieser Arbeit eine MVI bei den großen Läsionen (29%) seltener zu finden ist als bei den kleinen Läsionen (53%) ⁹⁸.

5.2.1.3 Multizentrität

Bei multiplem Tumoraufreten ist die Tumorgenese der Leber hoch und infolgedessen die Prognose wegen der erhöhten Rezidivhäufigkeit schlecht. Eine Erklärung dafür ist die Leberzirrhose als onkogene Grundlage, in der synchron Transformationen in unabhängige Malignome stattfinden. Als Folge dessen haben Patienten mit einem solitären Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose eine bessere Prognose als solche mit multifokalem Auftreten ¹⁰⁹.

Regimbeau et al. kamen im Rahmen einer Multicenter-Studie (547 Patienten) zu dem Ergebnis, dass eine Multizentrität der Tumorerkrankung einen unabhängigen Risikofaktor für einen frühen Tod nach der Durchführung einer Resektion darstellt ¹¹⁰. Auch Ercolani et al. konnten in ihren Untersuchungen nachweisen, dass solitäre Läsionen eine signifikant bessere Prognose haben als multiple Tumoren. Die 5-Jahresrezidivrate lag in ihrer Arbeit bei solitären Tumoren bei 52% und bei multiplen Tumoren bei 100%. Die Autoren stellten fest, dass kein Patient, der von mehr als einem Tumor betroffen war, länger als 4 Jahre überlebt hat ¹¹¹. Bereits in früheren Studien wurde darauf hingewiesen, dass fast alle Hcc-Patienten mit mehr als einer Läsion innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv erleiden ^{94, 97}. Ausweislich unserer Daten beträgt das mittlere krankheitsfreie Überleben bei Vorliegen eines einzigen Herdes 56 Monate, wohingegen es bei mehr als 3 Herden bei nur 14 Monaten liegt. Kein Patient mit mehr als 3 Leberherden war nach 5 Jahren rezidivfrei. In unserer Arbeit erlangte die Anzahl der Läsionen (solitär vs. multibel) Signifikanz in der multivariaten Analyse beim rezidivfreien Überleben ($p=0,0001$).

5.2.1.4 Differenzierungsgrad

Mit Abnahme der histologischen Differenzierung nimmt die negative Auswirkung auf die Prognose zu. In einer aktuellen Studie stellen Hubert et al. fest, dass ein niedriger Differenzierungsgrad des Tumors (G3) einen unabhängigen Parameter sowohl für das rezidivfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben darstellt ¹¹². Ein negativer Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Prognose kann auch in unserer Untersuchung signifikant nachgewiesen werden. Bei der Differenzierung G1 zeigt sich ein mittleres krankheitsfreies Überleben von 62 Monaten, verglichen mit 16 Monaten beim Differenzierungsgrad G3. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen bei G1, G2 und G3 jeweils 67%, 37% und 0%.

Wayne et al. suchten in ihrer Studie nach präoperativen Parametern, anhand derer sich die Prognose nach Resektion von kleinen Hccs (< 5 cm) gut vorhersagen lässt. Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der Differenzierungsgrad zusammen mit dem Schweregrad der zugrunde liegenden Lebererkrankung (Child-Score, Fibrosegrad) die Prognose signifikant beeinflusst. In der Arbeit lag das mittlere Überleben bei guter Differenzierung (G1) bei 4,9 Jahren verglichen mit einem mittleren Überleben von 3,5 Jahren bei mäßiger oder schlechter Differenzierung (G1/G2) ¹¹³.

Pawlik et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass zwischen der Tumorgröße und der Differenzierung des Tumors ein Zusammenhang besteht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Läsionen unter 5 cm häufiger einen hohen Differenzierungsgrad (G1) aufweisen als große Tumore (5 cm) (19% vs. 12%). Genauso war in der Studie bei großen Tumoren (5 cm) häufiger ein schlechter Differenzierungsgrad (G3) zu finden als bei kleineren Tumoren (< 5 cm) (47% vs. 37%). Zusätzlich waren die Hcc-Patienten mit einem schlechten Differenzierungsgrad häufiger von einer MVI betroffen ¹¹⁴. Esnaola et al. konnten bei schlecht differenzierten Tumoren sogar ein im Vergleich zu gut differenzierten sechsfach erhöhtes Risiko für eine MVI nachweisen ¹¹⁵. Auch in unserer Arbeit stellt ein niedriger Differenzierungsgrad in der multivariaten Analyse einen negativen Prognoseparameter für das Gesamtüberleben dar (p=0,01).

Der Differenzierungsgrad stellt indirekt eine Nachweismöglichkeit für eine MVI dar und kann im Gegensatz zur MVI schon präoperativ diagnostiziert werden. Angesichts dieser Zusammenhänge könnten durch eine präoperative Biopsie hilfreiche Informationen für die Therapieentscheidung gewonnen werden ¹¹⁶.

5.2.1.5 Mikrometastasen

Takayama et al. stellen fest, dass bei 88% der Patienten während der Operation eine Mikrometastasierung gefunden werden kann. Zudem nehme die Häufigkeit der Mikrometastasierung mit zunehmender Tumorgröße zu und stelle eine große Gefahr für ein postoperatives Rezidiv dar¹¹⁷. In einer weiteren Studie haben Poon et al. die Unterschiede zwischen frühem (innerhalb eines Jahres auftretendem) und spätem (später als ein Jahr auftretendem) intrahepatischen Rezidiv des Hcc analysiert. Die Resektate der Rezidive wurden histologisch aufgearbeitet und untersucht. Um unterscheiden zu können, ob es sich bei dem Rezidiv um eine neue Läsion oder einen Tumor von metastatischem Ursprung handelt, wurde eine klonale DNA-Analyse angewandt. Dabei wurden die Zellen des Primärtumors und der Rezidivläsion miteinander verglichen. Die Autoren konnten nachweisen, dass bei einem frühen Rezidiv in 8 von 9 Fällen (89%) Mikrometastasierungen Ursprung der Rezidivläsion waren. Bei späten Rezidiven handelte es sich in allen 6 Fällen um neu entstandene Hcc aufgrund von multipler Tumorentstehung¹¹⁸. Dieser Prognoseparameter wurde in unserer Arbeit nicht untersucht, stellt aber einen in der Literatur diskutierten Risikofaktor dar.

5.2.1.6 Rezidivzeitpunkt

Einige Autoren, wie z. B. Shah et al. behaupten, dass das Zeitintervall zwischen Resektion und Rezidiv ein unabhängiger prognostischer Marker für das mittlere Überleben nach einem Rezidiv ist¹¹⁹. Teilweise wird ein frühes Rezidiv mit einer intrahepatischen Metastasierung des Primärtumors begründet. Ein spätes Rezidiv wird mit einer Neuentstehung in Verbindung gebracht^{117,118}.

Regimbeau et al. haben im Rahmen eines Multicenter-Review publiziert, dass ein frühes Rezidiv nach Resektion den bedeutendsten Risikofaktor für einen frühen Tod darstellt. Von den 547 Studienteilnehmern verstarben 123 (22%) innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Davon starben 53 Patienten (43%) an einem Rezidiv der Tumorerkrankung. Als Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv wurden eine Tumorgröße über 5 cm (76% vs. 42%), multiple Läsionen (51% vs. 30%) und das Vorliegen von mehr als 5 Mitosen/10 Gesichtsfeldern (80% vs. 46%) angesehen¹¹⁰. Von anderen Autoren werden noch weitere Risikofaktoren wie ein hoher präoperativer AFP-Wert,

intrahepatische Metastasen, eine Tumorruptur und eine MVI für ein frühes Rezidiv diskutiert ¹²⁰⁻¹²².

In einer von Shah et al. durchgeführten Studie wurde ebenfalls die Bedeutung eines frühen Rezidivs (< 1 Jahr) nach einer Leberresektion bei einem Hcc untersucht. Von den 56 resezierten Hcc-Patienten war bei 38% der Patienten ein frühes Rezidiv aufgetreten, 56% lebten ein Jahr nach der Resektion rezidivfrei und 7% wurden aufgrund eines frühen Todes (innerhalb von 30 Tagen postoperativ) von der Studie ausgeschlossen. Das mittlere Überleben der Patienten mit frühem Rezidiv betrug 27 Monate und die 2-Jahresüberlebensrate 54%. Die Patienten die länger als 12 Monate rezidivfrei geblieben waren, hatten eine 2-Jahresüberlebensrate von 100%. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein frühes Rezidiv die Haupttodesursache in den ersten zwei Jahren nach einer kurativen Leberresektion darstellt ¹¹⁹. In unserem Institut können die Ergebnisse dieser Studien bestätigt werden. Der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs war in der multivariaten Analyse ein signifikanter Prognoseparameter für das Gesamtüberleben der Hcc-Patienten (p=0,0007). Lag bei unserem Patientenkollektiv der Rezidivzeitpunkt innerhalb der ersten 12 Monate nach der Resektion, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 20%. Bei einem späten Rezidiv war die 5-Jahresüberlebensrate deutlich höher und lag bei 44%.

Die Behandlungsmöglichkeit des Rezidivs stellt ebenfalls einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Falls erneut eine chirurgische Intervention möglich ist, stellt dies die beste Prognose in Aussicht ¹²³.

5.2.1.7 Zirrhose

In westlichen Behandlungszentren für Leberresektionen und -transplantationen liegt die Zirrhoserate bei den Hcc-Patienten zwischen 36% und 46% ^{14,46}. An asiatischen Instituten liegt die Zirrhose-Häufigkeit mit 67% - 87% deutlich höher, was mit einem weitaus häufigeren Vorkommen von Virus-Hepatitis erklärt werden kann ¹²⁴⁻¹²⁶. In unserer Arbeit lag die Zahl der Patienten mit Zirrhose bei 57% (53 Patienten).

Die onkologische Bedeutung der Zirrhose besteht darin, dass nach erfolgreicher Resektion des Tumors die Präkanzerose fortbesteht. Belghiti et al. konnten beweisen, dass 83% der intrahepatischen Rezidive an einer anderen Lokalisation auftraten, als an dem zuvor resezierten Segment ¹⁰⁰. Sakon et. al. versuchten in ihrer Studie zwischen einem Rezidiv am Resektionsrand aufgrund intrahepatischer Metastasierung und einem Rezidiv aufgrund einer Neuentstehung zu unterscheiden. Grundlage für

die Berechnungen der Autoren war, dass ein Rezidiv am Resektionsrand relativ rasch nach der Resektion (innerhalb von 2 Jahren) auftreten würde. Im Gegensatz dazu entstehe ein neuer intrahepatischer Tumor mit einer konstanten Häufigkeit. Als Ergebnis der Arbeit wurde das Risiko einer metachronen Tumorgenese in Zirrhose mit 48% beziffert; d. h. 48% der „Rezidive“ sind „de novo“-Karzinome ¹²⁷. Manche Autoren behaupten zudem, dass nach ausgedehnter Resektion bei Patienten mit einer Leberzirrhose infolge eines Wachstumsstimulus die Cancerogenese getriggert wird ¹²⁸. Infolgedessen soll es zu einem Anstieg des Rezidivrisikos im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose kommen. Diese Ergebnisse sind ein deutlicher Hinweis, dass eine Zirrhose eine Grundlage für eine multizentrische Tumorentstehung darstellt. Auch in unserer Studie war das mittlere rezidivfreie Überleben mit Zirrhose kürzer (33 Monate) als ohne Zirrhose (47 Monate), zeigte aber keine Signifikanz ($p=0,5$).

Oka et al. hingegen stellen fest, dass eine multizentrische Tumorentstehung nicht allein für die hohe Rezidivrate verantwortlich sein kann. Die Autoren konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass Patienten nach Resektion eines Hcc in Zirrhose eine kumulative 5-Jahresrezidivrate von 52% hatten. Im Vergleich dazu haben Patienten mit Zirrhose aber ohne Hcc ein Risiko von 35%, innerhalb von 5 Jahren ein Hcc zu entwickeln. Dieser Unterschied lässt vermuten, dass weitere Risikofaktoren für die Rezidiventstehung vorhanden sein müssen ¹²⁹.

Andere Autoren konnten jedoch den alleinigen negativen prognostischen Effekt der Leberzirrhose nicht belegen ¹¹⁷. Kosuge et al. und auch die eigenen Daten zeigten dabei weder einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit noch auf das Gesamtüberleben ¹⁰². Das mittlere Überleben ohne Zirrhose lag in unseren Untersuchungen bei 64 Monaten und betrug 50 Monate, falls eine Zirrhose vorlag. Die Untersuchungen von Yamamoto et al. legen sogar nahe, dass eine Zirrhose ein längeres rezidivfreies Überleben zur Folge hat als eine gesunde Leber (17 Monate vs. 8 Monate) ¹³⁰.

Bezüglich des Langzeitüberlebens (über 5 Jahre) ist die Leberzirrhose als ein negativer Prognosefaktor jedoch unbestritten ¹³¹. Bilimoria et al. untersuchten Patienten ($n=145$), die länger als 5 Jahre nach Vornahme der Resektion überlebt haben. Eine Leberzirrhose war der Hauptrisikofaktor für ein Rezidiv. Patienten mit keiner oder minimaler Fibrose hatten ein zusätzliches mittleres Überleben (nach 5 Jahren) von

61 Monaten und Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose hatten ein zusätzliches mittleres Überleben von nur 26 Monaten ¹³².

5.2.1.8 Pfortaderinfiltration

Eine Pfortaderinfiltration durch den Tumor wird in der Literatur ebenfalls als ein Faktor beschrieben, der die postoperative Prognose negativ beeinflusst. Für die meisten Autoren stellt eine solche eine Kontraindikation für eine chirurgische Therapie dar ^{100,133}. Dies war in unserer Studie der Fall. Allerdings stellt man fest, dass postoperativ immer wieder Infiltrationen diagnostiziert werden, die präoperativ nicht entdeckt wurden. Die „Liver Cancer Study Group of Japan“ kommt in diesem Zusammenhang zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz (bei Hcc) einer makroskopischen Tumorthrombose der Pfortader 14% bei chirurgischen Interventionen und 62% bei Autopsien beträgt ¹³⁴.

In der Literatur findet man 5-Jahresüberlebensraten zwischen 7%-11% nach Resektion bei Hcc-Patienten mit Pfortaderinfiltrationen des Tumors ^{135,136}. Obwohl die Überlebenszahlen schlecht sind, empfehlen Ikai et al. bei einer Pfortaderinfiltration des Tumors die Resektion, da dies die einzige Therapiemöglichkeit darstelle ¹³⁵. Das mittlere Überleben ohne Resektion und symptomatischer Therapie würde bei nur 3 Monaten liegen ¹³⁷. Pawlik et al. haben im Rahmen einer Multicenter-Studie das postoperative Überleben von 102 Hcc-Patienten mit Pfortaderinfiltration oder Infiltration einer großen Lebervene untersucht. Das mittlere Überleben lag in der Studie bei 11 Monaten. Die Autoren konnten eine 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 45% bzw. 10% erreichen und empfehlen aufgrund dieser Daten ebenfalls, eine Resektion - wenn immer möglich - durchzuführen. Der Patient mit dem längsten postoperativen Überleben war 14,8 Jahre nach der Operation noch am Leben ¹³⁸.

5.2.1.9 Alpha-Fetoprotein

Der Alpha-Fetoprotein-Wert (AFP) könnte eine biologische Variable darstellen, die den Grad der Malignität des Tumors ausdrückt.

Fong Y et al. stellten in ihrer Studie fest, dass ein präoperativer AFP-Wert > 2000 ng/ml eine Prognoseverschlechterung zur Folge hat. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Anstieg des AFP-Werts mit einer niedrigeren 5-Jahresüberlebensrate einhergeht (AFP < 5 ng/ml: 53%; AFP > 15 < 2000 ng/ml: 27%; AFP > 2000 ng/ml: 18%)

¹³⁹. Die Autoren Lise und Llovet hingegen konnten keine Signifikanz des AFP-Werts beim postoperativen Überleben feststellen. Lise et al. hatten das postoperative Überleben in Abhängigkeit des AFP > vs. < 10 ng/ml untersucht. Allerdings konnten Lise et al. beweisen, dass der AFP-Wert das rezidivfreie Überleben beeinflusst ^{68,140}. Im Vergleich dazu lag bei unseren Daten das mittlere rezidivfreie Überleben bei einem AFP-Wert unter 15 ng/ml bei 44 Monaten und über 15 ng/ml bei 31 Monaten. Lagen die AFP-Werte unter 2000 ng/ml bzw. über 2000 ng/ml betrug das mittlere rezidivfreie Überleben 41 und 32 Monate. Diese Werte erreichten in unserer Arbeit keine Signifikanz. Inwieweit absolute Grenzwerte des AFP-Werts die Prognose beeinflussen ist nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert: Takayama et al. behaupten, dass ein AFP-Wert > 400 ng/ml bei großen Tumoren (>10cm) mit einer schlechteren Prognose verbunden ist ¹¹⁷. Unsere Ergebnisse können diese Behauptung nicht bestätigen. In unserer Studie ist das mittlere Überleben bei einem AFP > 400 ng/ml mit 59 Monaten um nur einen Monat länger als bei AFP < 400ng/ml. Stuart et al. konnten in ihren Untersuchungen beweisen, dass ein erhöhter AFP-Wert mit einer Gefäßinvasion (MVI) korreliert (p=0,009). Dadurch würde der AFP-Wert einen indirekten Prognoseparameter darstellen, der schon präoperativ erhoben werden kann ¹⁴¹.

5.2.1.10 Präoperative Chemoembolisation

Der prognostische Nutzen einer präoperativen Chemoembolisation (TACE) wird in der Literatur äußerst kontrovers diskutiert. Zum einen besteht die Theorie, dass infolge der TACE die Tumormasse reduziert wird und dadurch der intraoperative Blutverlust geringer wird. Durch diese positiven Effekte müsste folglich auch das Gesamtüberleben verbessert werden können. Zum anderen geht man davon aus, dass durch die präoperative TACE die Leberfunktion eingeschränkt wird. Folglich leidet dadurch die Resektabilität beziehungsweise die Gefahr eines postoperativen Leberversagens wird erhöht.

Einige Autoren diskutieren einen prognostischen Vorteil der präoperativen TACE bei selektionierten Patienten. Demnach berichten Sugo et al. über eine reduzierte Rezidivrate bei Tumoren im Stadium 3-4 ¹⁴². Lu et al. konnten ebenfalls über ein verbessertes Gesamtüberleben nach präoperativer TACE bei Tumoren > 8 cm berichten ¹⁴³. Okano et al. kamen sogar zu dem Ergebnis, dass eine Resektion ohne präoperative TACE einen Risikofaktor für ein multizentrisches Rezidiv darstellt ¹⁴⁴. Diese

Meinung wird allerdings nicht von vielen Autoren geteilt. Choi et al. haben in ihrer Arbeit ebenfalls den prognostischen Nutzen einer präoperativen TACE untersucht. Es wurde eine Gruppe mit 150 Hcc-Patienten, die präoperativ eine TACE erhielten mit einer Gruppe von 153 Hcc-Patienten verglichen, bei denen keine präoperative TACE durchgeführt wurde. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowohl im Rezidivfreien als auch im Gesamtüberleben feststellen. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen in der TACE-Gruppe bei 51% und in der „Nicht“-TACE-Gruppe bei 47%. Folglich raten die Autoren von der präoperativen Durchführung einer TACE ab¹⁴⁵. Eine Auswirkung der präoperativen TACE auf das Gesamtüberleben konnten wir in unserer Arbeit ebenfalls nicht beobachten. Allerdings wurden in unserer Studie nur 10 Patienten mit einer TACE neoadjuvant vorbehandelt.

In einer aktuellen Studie raten Sasaki et al. von einer präoperativen TACE ab. Die 5-Jahresüberlebensrate in der TACE-Gruppe (n=109), die mit einer Patienten-Gruppe verglichen wurde, die präoperativ keine TACE (n=126) erhalten hatte, war deutlich niedriger (27% vs. 51%). Die präoperative TACE stellte in dieser Arbeit in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Prognoseparameter für ein schlechtes Gesamtüberleben dar¹⁴⁶.

Darüber hinaus kann durch eine TACE die Rezidivrate negativ beeinflusst werden. In einer Studie von Hanazaki et al. erhielten 138 Patienten eine TACE und die Rezidivrate in dieser Gruppe lag bei 71% verglichen mit 60% bei den Patienten ohne präoperative Vorbehandlung. Die Autoren empfehlen eine präoperative TACE zu vermeiden, da die Rezidivrate dadurch steigt¹⁶. Diese Meinung können wir teilen. Bei uns findet sich eine rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate von 34% ohne TACE und 11% mit einer TACE.

5.2.1.11 Perioperativer Blutverlust und Transfusion

Der perioperative Blutverlust hatte bei unseren Patienten keinen Einfluss auf die Prognose, weder auf die rezidivfreie Zeit noch auf das Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur vielfach die Prognoseverschlechterung bei einem hohen intraoperativen Blutverlust beschrieben^{98,118}. Insgesamt konnte der intraoperative Blutverlust in den letzten Jahren durch verbesserte Operationstechniken gesenkt werden. Poon et al. untersuchten in ihrer Studie den perioperativen Blutverlust bei 1222 Leberresektionen (benigne und maligne hepatobiliäre Indikationen). Die

Autoren konnten feststellen, dass sich die Transfusionsrate von 90% im Jahr 1989 auf 5% im Jahr 2003 verbessert hat ¹⁴⁷.

Infolge des intraoperativen Blutverlustes ist in manchen Fällen die Transfusion von Blutbestandteilen (Eks, FFP) nötig. In unserer Arbeit erhielten 27 Patienten (31%) eine intraoperative Ek-Transfusion. Asahara et al. haben bei 175 Hcc-Patienten die Auswirkungen einer intraoperativen Bluttransfusion untersucht. Bei 23 Patienten (13%) wurde eine Ek-Gabe benötigt und bei 152 Patienten (87%) wurde ohne Ek-Gabe operiert. Das mittlere rezidivfreie Überleben war bei den Patienten mit Transfusion signifikant kürzer als bei den Patienten ohne Transfusion (19 Monate vs. 24 Monate; rezidivfreies 5-Jahresüberleben 7% vs. 25%) ¹⁴⁸. In einer weiteren Studie konnten Yamamoto et al. zeigen, dass sich eine Transfusion in einer Untergruppen-Analyse bei Hcc-Patienten hoch signifikant bei Patienten ohne MVI auf die Rezidivrate auswirkt ($p < 0,0001$) ¹⁴⁹. Beide genannten Autoren konnten die negativen Auswirkungen der Transfusion besonders bei frühen Hcc-Stadien (1+2) nachweisen. In unserer Untersuchung waren keine Unterschiede im rezidivfreien Überleben mit und ohne Transfusion zu beobachten. Dies könnte daran liegen, dass beim rezidivfreien Überleben keine Untergruppen-Analyse zu den verschiedenen Tumorstadien durchgeführt wurde.

Das mittlere Gesamtüberleben in unserem Institut war nach einer Transfusion mit 31 Monaten kürzer als mit 66 Monaten ohne Transfusion. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug mit Transfusion 46% und ohne Transfusion 53%. In unserer Untersuchung stellt die Ek-Gabe in der multivariaten Untersuchung einen unabhängigen Parameter für ein schlechteres postoperatives Überleben dar ($p = 0,003$). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass infolge der Transfusion der Immunstatus des Empfängers geschwächt wird und somit ein Tumorrezidiv schwächer vom Körper kontrolliert werden kann. Die genauen Zusammenhänge sind jedoch nicht abschließend geklärt ¹⁵⁰.

5.2.1.12 Ausdehnung der Resektion

Bei der Ausdehnung der Resektion sind zwei Punkte von Bedeutung. Zum einen die Radikalität der Operation und zum anderen die chirurgische Ausdehnung der Resektion.

Bei der atypischen Resektion wird nur der Tumor mit einem Sicherheitsabstand entfernt, wohingegen bei einer anatomischen Resektion nach Couinaud die Resektion nach den Lebersegmenten erfolgt. Kleinere Resektionen („minor hepatektomies“)

werden in der Literatur als Resektionen von weniger als 4 Segmenten definiert. Ausgedehnte Resektionen („major hepatektomies“) hingegen umfassen 4 oder mehr Segmente ¹⁵¹.

Bei der Radikalität der Operation muss immer eine komplette Tumorentfernung (R0-Resektion) angestrebt werden. Eine Tumorverkleinerung erbringt keine Verbesserung für das Patientenüberleben. Lag bei unseren Patienten postoperativ eine R0-Situation vor, betrug das mittlere rezidivfreie Überleben 47 Monate. Nach 5 Jahren waren noch 36% dieser Patienten tumorfrei. Bei einer postoperativen R1-Situation hingegen lag das mittlere rezidivfreie Überleben bei nur 15 Monaten. Bei einer histologischen Invasion von Nachbarstrukturen zeigte sich bei unseren Daten ein mittleres krankheitsfreies Überleben von nur 4 Monaten, wohingegen es ohne Infiltration von Nachbarorganen bei 43 Monaten lag. Die 5-Jahresüberlebensrate bei einer R0-Resektion lag bei 59%, wohingegen beim Nachweis eines histologischen Tumorrests (R1) kein Patient nach 5 Jahren noch am Leben war (R0 vs. R1/2: $p=0,04$).

Um eine R0-Situation zu erreichen, müssen zum Teil ausgedehnte Leberresektionen („major hepatektomies“) durchgeführt werden. Dadurch sollen Satelliten-Metastasen und lokale Tumordisseminationen infolge einer Gefäßinvasion mit entfernt werden und dadurch soll das Rezidivrisiko verringert werden. Regimbeau et al. konnten beweisen, dass eine ausgedehnte (anatomische) Resektion mit einer besseren Prognose verbunden ist als eine limitierte (atypische) Resektion. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Patienten mit den anatomischen Resektionen 54% und bei den Patienten mit den atypischen Resektionen 34%. Die Lokalrezidivrate war bei den limitierten Resektionen signifikant höher als bei den ausgedehnten Eingriffen (50% vs. 10%) ¹⁵². Poon et al. haben in ihrer Studie 45 Hcc-Patienten, bei denen eine ausgedehnte Resektion durchgeführt wurde (> 4 Segmente) mit einer Gruppe von 161 Hcc-Patienten mit kleinerem Resektionsausmaß verglichen. Alle Patienten hatten eine Zirrhose. Zwischen den beiden Gruppen konnten die Autoren weder bei den postoperativen Komplikationen noch beim Langzeitüberleben Unterschiede feststellen ¹⁵³. Bei unseren Daten findet sich ebenfalls keine negative Auswirkung der Art der Resektionen auf das postoperative Überleben.

5.2.1.13 Sicherheitsabstand

Unter Sicherheitsabstand versteht man den kürzesten Abstand von der Resektionslinie bis zum Tumor ¹⁵⁴.

Kojiro et al. konnten durch ihre Arbeit die Bedeutung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes darstellen. Die Autoren untersuchten 106 Resektate von Hcc-Patienten, die von Tumoren kleiner als 2 cm betroffen waren. In dieser Studie wurde das Leberparenchym im 1-cm-Sicherheitswall um den Tumor histologisch untersucht. Dabei konnte in diesem Randbereich bei 10% der Patienten Mikrometastasen und bei 25% der Patienten eine Mikroangiainvasität nachgewiesen werden ¹⁵⁵. Die prognostische Bedeutung und das Ausmaß eines Sicherheitsabstandes werden in der Literatur allerdings kontrovers diskutiert. Ko et al. behaupten, dass ein großzügiger Sicherheitsabstand unnötig sei und dass zusätzlich bei einer ausgedehnten Resektion die Carcinogenese durch einen Wachstumsstimulus der Hepatozyten in der restlichen Leber angeregt würde ¹⁰¹.

Shi et al. hingegen haben in ihrer Studie die Auswirkungen eines nahen (1 cm) und eines weiten (2 cm) Resektionsabstandes zum Tumor an zwei identischen Hcc-Patientengruppen untersucht. Der kleinere Resektionsabstand war in dieser Arbeit verantwortlich für ein kürzeres Gesamtüberleben (5-Jahresüberlebensrate: 49% vs. 75%). Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes war bei 75 Patienten (44%) ein Rezidiv des Hcc aufgetreten. Alle Rezidive die an der Resektionsgrenze auftraten, waren bei Patienten aus der Gruppe mit dem kleineren Resektionsabstand zu finden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein Resektionsabstand um 2 cm besonders bei kleinen Hccs (<2cm) die postoperative Rezidivrate erniedrigt und das Gesamtüberleben verbessert ¹⁵⁶. Hierzu können wir Ergebnisse unserer Arbeit anführen, durch die der prognostische Vorteil eines Sicherheitsabstandes ≥ 1 cm signifikant bestätigt werden konnte. Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug in unserer Studie bei einem Sicherheitsabstand ≥ 1 cm 51 Monaten, wohingegen es bei einem Sicherheitsabstand unter 1 cm nur bei 32 Monaten lag. 41% unserer Hcc-Patienten, bei denen der Sicherheitsabstand ≥ 1 cm eingehalten werden konnte, waren noch 5 Jahre postoperativ krankheitsfrei.

Trotz der beschriebenen Vorteile beschränken eine Leberinsuffizienz sowie eine große Ausdehnung der Resektion die Einhaltung eines großzügigen Sicherheitsabstandes. Ein postoperatives Leberversagen muss unbedingt vermieden werden. Besonders bei ausgedehnter Resektion besteht die Gefahr, dass nach der Resektion

zu wenig Leberparenchym zurückbleibt¹⁵⁷. Bei einer Leberzirrhose stellt neben dem eingeschränkten Resektionsausmaß aufgrund einer geringen Leberreserve die Tumorneogenese ein zusätzliches Problem dar. In einer Studie konnten Okada et al. beweisen, dass 83-93% der intrahepatischen Rezidive an einem nicht resezierten Segment auftraten¹⁵⁸. Folglich hat der Sicherheitsabstand bei Hcc-Patienten mit Leberzirrhose eher untergeordnete Bedeutung.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass zumindest das Risiko eines Lokalrezidivs durch einen ausreichenden Sicherheitsabstand verkleinert werden kann.

5.2.1.14 Patientenalter

Das mittlere Alter der Hcc-Patienten bei Diagnosestellung wird mit 53-68 Jahren angegeben^{159,160}. An unserem Institut lag das mittlere Alter der Hcc-Patienten bei 61 Jahren. Collier et al. weisen in ihren Untersuchungen darauf hin, dass gerade bei älteren Patienten (> 65 Jahre) häufig weniger Untersuchungen durchgeführt werden und deshalb deren Prognose schlechter ist¹⁶¹. Tsukioka et al. hingegen konnten zeigen, dass die Tumorerkrankung auch bei älteren Menschen (> 70 Jahre) den limitierenden Faktor bei der Lebenserwartung darstellt¹⁶².

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem postoperativen Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Poon et al. konnten in ihren Untersuchungen nachweisen, dass bei älteren Hcc-Patienten die Resektionsrate aufgrund der Begleiterkrankungen deutlich niedriger ist als bei jüngeren Patienten (14% vs. 27%). Allerdings konnten die Autoren bei den resezierten Patienten keine Unterschiede zwischen „Alt“ und „Jung“ beim postoperativen Gesamtüberleben feststellen¹⁶³. Eine Arbeitsgruppe um Ferrero et al. berichtete sogar, dass alte Hcc-Patienten (> 70 Jahre) eine bessere Prognose hätten als jüngere Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate in dieser Studie betrug 49% bei den alten Patienten (n=64) und 32% bei den jungen Patienten (n=177). Die Autoren behaupten, dass Zirrhose-Patienten (≥ 70 Jahre) auch bei Tumoren größer als 5 cm von einer Operation profitieren¹⁶⁴.

Shimozwa et al. hingegen berichten kontrovers dazu, dass Hcc-Patienten > 60 Jahre eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate haben als jüngere Patienten (19% vs. 47%). Die Autoren untersuchten insgesamt 135 Hcc-Patienten mit Tumoren ≤ 3 cm. Das Alter war in der multivariaten Analyse der einzige unabhängige Faktor für ein kürzeres rezidivfreies Überleben. Bei den alten Patienten betrug am Ende der Nachbeobachtungszeit die Rezidivrate 88% und bei den jungen Patienten 70%¹⁶⁵. In

unserer Arbeit wurde die Trennlinie der beiden Vergleichsgruppen bei 65 Jahren gezogen. Das mittlere Gesamtüberleben zeigte Signifikanz und betrug bei den Patienten über 65 Jahren 41 Monate und bei den Patienten mit/unter 65 Jahren 71 Monate ($p=0,04$).

Zusammenfassend scheint erwiesen, dass die Schwere der Begleiterkrankungen bzw. das Risiko einer Neuentstehung eines Hcc (infolge der längeren Einwirkungszeit der Noxen) im Alter höher ist. Jedoch darf das Alter allein keine Kontraindikation für die Operation darstellen, da auch bei älteren Hcc-Patienten gute Ergebnisse erzielt werden können.

5.2.1.15 Geschlecht

In unserer Arbeit waren 78 Männer und 15 Frauen von einem Hcc betroffen (84% vs. 16%). In anderen Studien wie z. B. bei Wu et al. mit 90 Männern und 15 Frauen ist eine ähnliche Verteilung zwischen den Geschlechtern zu finden ¹⁶⁶. Die Unterschiede bezüglich des Hcc zwischen Mann und Frau sind zum einen in der hormonellen Situation und zum anderen in einem unterschiedlichen Risikoverhalten zu suchen. Östrogene und das unterschiedliche Verhalten bezüglich Tabak- und Alkoholkonsum wirken sich jeweils auf die Hcc-Inzidenz aus. Bilimoria et al. berichten über ein Erkrankungsrisiko von 3:1 (Mann/Frau), wenn bei beiden Geschlechtern eine Zirrhose zugrunde liegt ¹³². Bralet et al. konnten allerdings nachweisen, dass bei Patienten ohne zugrunde liegende Lebererkrankung das Erkrankungsverhältnis 1:1 beträgt ¹⁶⁷. Wayne et al. berichten in ihren Untersuchungen, dass sowohl Männer als auch Frauen mit einem Hcc ein mittleres Überleben von 4,2 Jahren hatten. Die Autoren konnten keine Auswirkung des Geschlechts auf das postoperative Überleben feststellen ¹¹³.

Bilimoria et al. hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen ein signifikant besseres Langzeitüberleben haben. Die Autoren untersuchten 145 Hcc-Patienten, die länger als 5 Jahre nach Resektion noch am Leben waren. In dieser Patientengruppe hatten die Frauen mit 81 Monaten ein deutlich längeres mittleres Überleben als die Männer mit 38 Monaten ($p=0,008$). Dieses mittlere Überleben wurde ab dem Zeitpunkt 5 Jahre nach Resektion gerechnet ¹³². In unserer Studie konnten die Frauen ebenfalls ein besseres Gesamtüberleben als die Männer erreichen. Das mittlere Überleben lag bei den Frauen bei 84 Monaten und bei den Männern bei 53 Monaten ($p=0,027$). Cance et al. vermuten, dass das bessere Überleben der Frauen an der

Tumormorphologie liegen könnte. Die Autoren konnten beweisen, dass das Hcc bei Frauen häufiger eine Tumorkapsel ausbildet als bei Männern. Die Ursache dafür ist unklar. Mehrere Autoren haben jedoch bestätigt, dass Tumoren mit einer Kapsel eine bessere Prognose haben ¹⁶⁸.

5.2.2 Rezidiv- und Überlebenszahlen

In der Literatur werden trotz histologisch nachgewiesener R0-Resektion kumulative Rezidivraten über einen 5-Jahreszeitraum zwischen 62%-100% berichtet ^{14,140,142,165,169,170}. Die Rezidivrate in unserer Arbeit lag nach 5 Jahren bei 60%.

Gerade im Hinblick auf eine effiziente Nachsorge ist der mögliche Zeitpunkt eines Rezidivs von Bedeutung. Hanazaki et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass das Risiko eines Rezidivs die ersten 3 Jahre postoperativ am höchsten ist ¹⁶.

Die Mehrzahl der Rezidive sind intrahepatische Lokalrezidive, der zweithäufigste Manifestationsort ist die Lunge. Seltene extrahepatische Rezidivorte sind, Knochen, Nebenniere, Peritoneum, Lymphknoten und Gehirn ^{160,171}. Extrahepatische Metastasen treten seltener auf als intrahepatische Rezidive. Die Häufigkeit von extrahepatischen Metastasen wird in der Literatur mit 19-26% angegeben ¹⁷². In unserer Arbeit konnten insgesamt 48 Rezidive dokumentiert werden. 25 Patienten hatten ein isoliertes intrahepatisches Rezidiv, 17 Patienten gleichzeitig Leberrezidiv und extrahepatischen Tumormanifestation und 6 Patienten erlitten ein alleiniges extrahepatisches Rezidiv (Lunge, Peritoneum, Knochen, Hirn).

Zunächst hat der Ort des Rezidivs prognostische Bedeutung, da ein extrahepatisches Rezidiv weitaus schlechter einzustufen ist. Das mittlere Überleben bei einem Tumoraufreten außerhalb der Leber beträgt 11 Monate. Findet sich das Rezidiv in der Leber liegt das mittlere Überleben ohne Therapie bei 22 Monaten ¹⁷¹. Falls ein intrahepatisches Rezidiv reseziert werden kann, stellt dies die Therapie mit den besten Ergebnissen dar. Bei einem intrahepatischen Rezidiv besteht in 10%-27% der Fälle die Möglichkeit einer erneuten Resektion ¹⁷³⁻¹⁷⁵. Bei Patienten deren Tumoren nicht mehr resektabel sind, kommen verschiedene alternative Behandlungsmethoden zur Anwendung. Diese sind jedoch in der Regel keine kurativen, sondern palliative Therapieformen.

In der Literatur sind 5-Jahresüberlebensraten bei Re-Resektionen zwischen 37%-70% zu finden ^{176,177}. Minagawa et al. haben z. B. die Prognose von 67 Hcc-

Patienten, bei denen ein Rezidiv wiederum reseziert wurde untersucht. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 56%. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einer zweiten kurativen Resektion (R0) keine Überlebensunterschiede ($p=0,64$) zu einer Vergleichsgruppe von 334 Hcc-Patienten hatten, bei denen die erste Resektion durchgeführt wurde (5-Jahresüberlebensrate 56%). Signifikante Faktoren, die das postoperative Überleben nach der zweiten Resektion beeinflusst haben, waren in der multivariaten Analyse die Abwesenheit einer Pfortaderinvasion ($p=0,01$), ein singulärer Tumor bei der ersten Resektion ($p=0,01$) und ein rezidivfreies Überleben länger als 1 Jahr nach der ersten Resektion ($p=0,02$)¹⁷⁷.

In den 80er Jahren wurde bei den Hcc-Patienten eine 5-Jahresüberlebensrate von 20-38% erreicht. In Zusammenschau verschiedener Studien konnten diese Ergebnisse in den 90er Jahren auf 26-44% verbessert werden^{170,131,178}. Diese Verbesserung geht sowohl auf eine frühere Diagnose und bessere operative Techniken als auch auf ein verbessertes Management eines Rezidivs zurück. An unserem Institut konnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 52% erreicht werden. Das mittlere Überleben in unserer Studie lag bei 60,5 Monaten.

Nach 5 Jahren kann ein prognostisches Fazit mit einem Ausblick auf den weiteren Verlauf gezogen werden. Bilimoria et al. stellten fest, dass von den Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, auch 44% das 10-Jahresüberleben erreichen¹³². Bei etwa einem Drittel der Patienten kann bei kurativer Resektion mit einem Langzeitüberleben gerechnet werden. Die Zahl der Langzeitüberlebenden ist von besonderem Interesse, da diese Patienten von der chirurgischen Behandlung optimal profitiert haben. Diese Patienten stehen für einen Haupterfolg der Leberchirurgie. Die Anzahl von Studien die das Überleben > 10 Jahre untersuchten, ist allerdings gering. Folgende Übersicht zeigt einzelne Arbeiten, die Informationen bezüglich der 10-Jahresüberlebensrate geben (Tabelle 13):

			10-Jahresüberlebensrate
Nagasue et al.:	(94)	201 Patienten:	21,5%
Poon et al.:	(170)	230 Patienten:	4,7%
Shimada et al.:	(131)	481 Patienten:	22,0%
Shirabe et al.:	(178)	103 Patienten:	11,7%

Tabelle 13: Langzeitstudien

5.3 Lebertransplantation

5.3.1 Lebenspende

Für eine Lebertransplantation stehen zwei verschiedenen Möglichkeiten zur Verfügung:

Zusätzlich zu der oben genannten Leichenspende (Deceased donor liver transplantation DDLT) steht seit einigen Jahren die Leber - Lebenspende zur Therapie von chronischen Lebererkrankungen (incl. Hcc) zur Verfügung (Living donor liver transplantation LDLT). Grundlage der Lebenspende war die Idee, dass ein Leberteil allein mit funktionstüchtigen Gallengängen und vaskulärem System die Leberfunktion ebenso aufrechterhalten kann wie das gesamte Organ. Die Organverkleinerung von erwachsenen Leichenspenden für pädiatrische Patienten war der Ursprung dieses Verfahrens ¹⁷⁹. Bei der Leberlebenspende spendet ein gesunder Erwachsener freiwillig einen Teil seiner eigenen Leber einem auf die Transplantation wartenden Patienten. Das diesbezügliche Ausmaß der Leberspende wird in den meisten Zentren mit 65-70% und in einzelnen Zentren mit bis zu 70% der gesamten Leber angegeben ^{180,181}. Es können sowohl die linke als auch die rechte Leberhälfte gespendet werden. In Europa und den USA wird meist der rechte Leberlappen (Segment 5-8) verwendet, da dadurch zum einen dem Empfänger ein ausreichend großes Transplantat zur Verfügung gestellt wird und zum anderen die Risiken für den Spender mittlerweile gering gehalten werden können. Voraussetzung für eine sichere Spende des rechten Leberlappens sind, dass die ordnungsgemäße Funktion der zurückbleibenden vaskulären und biliären Strukturen sichergestellt wird und das residuale Lebervolumen über 30% der Leber-Ausgangsgröße beträgt ^{182,183}. Bei der Verwendung des linken Leberlappens als Transplantat hat sich gezeigt, dass die Größe dieses Lappens die metabolischen Anforderungen eines erwachsenen Empfängers nicht immer ausreichend erfüllen kann und das Risiko einer Leberinsuffizienz beim Empfänger zu groß ist. Die Verwendung des rechten Leberlappens für einen Erwachsenen Empfänger ist deshalb zum Standard geworden ¹⁸⁴.

Die erste LDLT wurde 1989 in Brisbane bei einem Kind durchgeführt ¹⁸⁵. Im Jahr 1993 erfolgte die erste erfolgreiche LDLT eines linken Leberlappens und 1996 eines rechten Leberlappens bei Erwachsenen (Erwachsener für Erwachsenen) ^{186,187}. In

den darauf folgenden Jahren wurden, ausgehend von Asien, zunehmend Erfahrungen mit dieser Transplantationsmethode gesammelt. In Japan wurden bis Ende 2004 2667, in den USA bis Ende Juli 2005 2734 und in Europa bis Ende 2003 1473 LDLT durchgeführt ^{188,189}.

Die LDLT ist eine Möglichkeit, der Organknappheit entgegenzuwirken. Besonders in Ländern, in denen die Zahl der DDLT sehr niedrig ist, können durch die LDLT Spenderorgane gewonnen werden. In Japan beispielsweise wurden von 1998 bis 2004 nur 24 DDLT durchgeführt ¹⁹⁰. In diesen Ländern kann mithilfe der LDLT die Mortalitätsrate auf der Warteliste reduziert werden ¹⁹¹. Zudem kann die Ischämiezeit der Leber (Zeitraum, in dem die Leber nicht durchblutet und somit nicht mit Sauerstoff versorgt wird) durch die LDLT sehr kurz und somit der zu erwartende Konservierungsschaden möglichst klein gehalten werden. Die Operation kann in den meisten Fällen elektiv erfolgen, d. h. der Operationszeitpunkt kann so gewählt werden, dass möglichst günstige Voraussetzungen vorliegen. Hierdurch wird das Operationsrisiko des Empfängers erheblich reduziert. Aufgrund der besseren Gewebeübereinstimmung zwischen Verwandten kann das Risiko der Transplantatabstoßung verringert werden.

Zudem stellt die LDLT eine Behandlungsalternative zur DDLT bei Hcc-Patienten dar. Die LDLT kann eine Behandlungsmöglichkeit für die Patienten sein, welche die Transplantationsrichtlinien (Milan-Kriterien) überschreiten oder aufgrund einer Leberzirrhose im Endstadium keine weitere Wartezeit auf der Transplantationsliste hinnehmen können. Bis zum jetzigen Zeitpunkt bestehen für Hcc-Patienten keine Selektionskriterien für die LDLT, die mit den Milan-Kriterien vergleichbar wären. Es liegt in der Entscheidung der einzelnen Zentren, welche Patienten eine LDLT erhalten. Welche Hcc-Patienten potenzielle Kandidaten für eine LDLT darstellen, wird aktuell kontrovers diskutiert. Einige Transplantationszentren wählen die Patienten für die LDLT nach den Milan-Kriterien aus, während andere über die Milan-Kriterien hinausgehen. Trotz aller für den Empfänger bestehenden Vorteile durch eine Leberlebendspende besitzt die Fürsorgepflicht hinsichtlich der Sicherheit und der Gesundheit des Spenders allererste Priorität. In einem koreanischen Transplantationszentrum traten bei 37 von 1162 LDLTs schwerwiegende Komplikationen (dies entspricht 3,2% der Fälle) beim Spender auf ¹⁹². Bis heute sind weltweit mindestens 15 Todesfälle von Spendern aufgetreten 193. Ghobrial et al. untersuchten die Morbidität und Mortalität bei 393 LDLTs in den USA. Die Komplikationen wurden nach der Klassifikation von Cla-

vien in 4 Schweregrade eingeteilt ^{180,194}: 245 Spender erlitten keine Komplikation (62%), 82 Spender hatten eine Komplikation (21%) und 66 Spender hatten zwei oder mehr Komplikationen (17%) erlitten. Bei 106 Patienten (27%) wurden Grad 1-Komplikationen (geringe Komplikationen), bei 103 Patienten (26%) Grad 2-Komplikationen (lebensbedrohliche Komplikationen ohne Residuum), bei 8 Patienten (2,7%) Grad 3-Komplikationen (lebensbedrohliche Komplikationen mit Residuum) und bei 3 Patienten (0,8%) Grad 4-Komplikationen (tödliche Komplikationen) beobachtet. Die tödlichen Komplikationen bestanden in einem Fall in einer Infektion mit daraus resultierendem Multiorganversagen. Bei den beiden weiteren Todesfällen handelte es sich um einen Selbstmord und eine Drogen-Überdosis mehr als ein Jahr nach Organspende. Trotter et al. schätzen das Mortalitätsrisiko für den Spender nach Auswertung der zur Verfügung stehenden Literatur auf 0,15% ¹⁹⁵.

Vor Einführung des MELD- basierten Allokationssystems wurde die LDLT als geeignete Option für Patienten mit einem frühen, unresektablen Hcc bei Vorhandensein eines passenden Spenders erachtet. In einer Intention-to-treat-Studie wurde der LDLT gegenüber der DDLT aufgrund der früheren Transplantation ein Überlebensvorteil zugewiesen. Die 4-Jahresüberlebensrate betrug bei der LDLT-Gruppe 66%, bei der DDLT-Gruppe 31% ¹⁹⁶. Um die Effizienz der LDLT gegenüber der DDLT zu überprüfen wurde in den USA die „Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study A2ALL“ ins Leben gerufen. Grundlagen der Erhebungen waren die Daten von 58 LDLT und 34 DDLT, die von 9 der führenden Transplantationszentren zusammengetragen wurden. Die LDLT hatten eine kürzere Wartezeit bis zur Transplantation (160 Tage vs. 469 Tage), jedoch eine höhere 3-Jahresrezidivrate als die DDLT (29% vs. 0%). Allerdings zeigten sich hinsichtlich der Mortalitätsrate keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ¹⁹⁷.

Eine Reihe asiatischer Studiengruppen sehen in der LDLT eine viel versprechende Therapiemöglichkeit für das Hcc: zwei landesweite Studien in Japan und Korea haben das Überleben von 316 bzw. 237 Hcc-Patienten nach einer LDLT untersucht. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 69% in Japan und 73% in Korea. Berechnet man die 3-Jahresüberlebensraten bei den Patienten, welche die Milan-Kriterien erfüllten, so betragen diese 79% bzw. 91% ^{190,198}.

Die LDLT hat sich die letzten Jahre als eine durchführbare Therapieoption für das Hcc herausgestellt. Einerseits erzielt die LDLT unter Anwendung der Milan-Kriterien Ergebnisse, die denen der DDLT gleichkommen, andererseits wird sie aber auch bei

Tumoren angewendet, die die Milan-Kriterien überschreiten. Hier bedarf es noch weiterer klinischer Studien und Erfahrungen, bevor eine Behandlungsstrategie für Hcc-Patienten definiert werden kann. Zusätzlich wird auch künftig das Operationsrisiko für den Spender nur minimiert werden können.

5.3.2 Prognosefaktoren nach Lebertransplantation

5.3.2.1 Tumorgröße und Multizentrität

Die am häufigsten benutzten Prognosekriterien sind die Milan-Kriterien, die sowohl die Tumorgröße als auch die Anzahl der Läsionen berücksichtigen (s. o.).

5.3.2.2 Mikroskopische Gefäßinvasion

Die Selektion der Hcc-Patienten für die Lebertransplantation erfolgt nach der Tumorgröße, allerdings nicht nach dem Vorliegen einer Gefäßinvasion. Das Problem besteht darin, dass die MVI nur postoperativ festgestellt werden kann. Die MVI birgt die Gefahr, dass der Tumor die Grenzen der Leber bereits überschritten hat und sich damit wahrscheinlich bereits Tumorzellen in Zirkulation befinden.

Hemming et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass eine MVI einen deutlichen Hinweis für ein hohes Rezidivrisiko nach Transplantation darstellt. Die Rezidivrate nach 5 Jahren betrug 65% bei Patienten mit vaskulärer Invasion und nur 4% bei Patienten ohne vaskuläre Invasion. Die Autoren sehen in der Tumorgröße und der Tumordifferenzierung Hinweise auf eine vaskuläre Invasion. Je größer der Tumor und je schlechter die Tumor-Differenzierung desto höher sei die Wahrscheinlichkeit einer vaskulären Invasion¹⁹⁹. Diese Ergebnisse werden in einer weiteren Studie von Löhe et. al. bestätigt. Die Autoren berichten, dass die MVI den einzigen unabhängigen Parameter mit negativer Auswirkung auf die Prognose darstellt. Dabei gehen Läsionen von über 5 cm mit einem höheren Anteil der MVI einher (53% vs. 11%). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 58% bei Patienten ohne MVI und 7% bei Patienten mit MVI²⁰⁰. Zahlreiche weitere Autoren bestätigen die negative Bedeutung der MVI^{201,202}. Es scheint, als stelle die MVI den wichtigsten negativen Prognoseparameter dar, weshalb in der Folge Patienten, bei denen bereits präoperativ eine Gefäßinvasion bekannt ist, nicht transplantiert werden sollten.

Um zukünftig die Prognose nach Transplantation genauer vorhersagen zu können wäre es wünschenswert, wenn Marker zur Verfügung stehen würden, die eine mikroskopische Gefäßinvasion des Tumors vorhersagen könnten (z. B. Angiogenese-Marker). Der Versuch zirkulierende Tumor-Albumin-mRNA mithilfe der PCR-Technik als Hinweis für vitale Tumorzellen aufzuspüren, war nicht erfolgreich. Der Nachweis anderer Gen-Produkte wird vielleicht erfolgreicher sein ²⁰³.

5.3.2.3 Differenzierung

In einer der ersten großen Studien bei Hcc-Patienten (n=422) auf dem Gebiet der Lebertransplantation berichteten bereits im Jahr 1998 Klintmalm et al. über die Bedeutung der Tumordifferenzierung für die Prognose nach der Transplantation. Die Autoren diskutieren, ob ein schlecht differenzierter Tumor eine Kontraindikation für eine Transplantation darstellen könnte ²⁰⁴. Zavaglia et. al. bescheinigen in ihren Untersuchungen der Tumordifferenzierung ebenfalls eine negative prognostische Auswirkung: die 5-Jahresüberlebensraten betragen 97% bei G1-Tumoren, 67% bei G2-Tumoren und 44% bei G3-Tumoren ²⁰⁵. Diese Ergebnisse mit prognostischen Unterschieden im Grad der Tumordifferenzierung konnten Benckert et al. bestätigen. Außerdem konnte diese Arbeitsgruppe beweisen, dass eine schlechte Differenzierung prädiktiv für eine vaskuläre Invasion des Tumors ist. In dieser Studie zeigte eine Untergruppen-Analyse, dass eine schlechte Tumor-Differenzierung mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als eine vaskuläre Invasion. In der genannten Untergruppen-Analyse der Patienten mit vaskulärer Invasion erreichten die Patienten mit gut differenzierten Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von 67% und die Patienten mit moderat differenzierten Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von 57% ²⁰⁶.

Tamura et al. zeigten ihrerseits, dass die 3-Jahresüberlebensrate für Patienten mit kleinen Tumoren (bis einschließlich 5 cm) bei gut differenzierten Tumoren bei 82% und bei schlecht differenzierten Tumoren bei 67% liegt. Wenn die Patienten von großen Tumoren (über 5 cm) betroffen waren, so lag die 3-Jahresüberlebensrate bei gut differenzierten Tumoren bei 62,5% und bei schlecht differenzierten bei 0%. Die Autoren dieser Arbeit behaupten, dass Patienten mit großen Tumoren (über 5 cm) und gut differenzierten Tumoren eine geeignete Patientengruppe für die Transplantation darstellen könnten. Die Autoren empfehlen, dass in dieser Patientengruppe nicht nur die Tumorgröße als Selektionskriterium für die Transplantation gelten soll, sondern

zusätzlich eine Tumor-Biopsie angefertigt werden soll, um den Grad der Differenzierung feststellen zu können ²⁰⁷.

Die präoperative Tumorbopsie wird von Cillo et. al. angewandt. Die Arbeitsgruppe benutzt zur präoperativen Evaluation der Frage, ob ein Patient zur Transplantation geeignet ist unabhängig von der Tumorgröße die Differenzierung des Tumors. Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) werden von der Transplantation ausgeschlossen. In die Studie wurden 48 Hcc-Patienten mit guter oder moderater Tumordifferenzierung eingeschlossen, wobei 38% dieser Patienten die Milan-Kriterien nicht erfüllten. Unter Anwendung dieses Selektionskriteriums wurden eine 5-Jahresüberlebensrate von 75% und eine krankheitsfreie 5-Jahresüberlebensrate von 92% erreicht. Die Autoren empfehlen die routinemäßige, präoperative Tumorbopsie als Staging-Verfahren ²⁰⁸.

Mehrere Autoren, wie z. B. Löhe et al. haben festgestellt, dass der Grad der Tumordifferenzierung den Hauptindikator für eine MVI darstellt ^{200,204,208}. Die herausragende Bedeutung der MVI als unabhängigen Prognoseparameter nach Transplantation wurde bereits beschrieben. Diese enge Beziehung zwischen diesen beiden Prognoseparametern könnte erklären, warum sich die MVI häufig als Prognosefaktor in der multivariaten Analyse bei Einschluss der Tumordifferenzierung zeigt und umgekehrt. Um wichtige prognostische Parameter (Differenzierung) zu erhalten, sollte präoperativ eine Biopsie durchgeführt werden. Der diagnostische Nutzen könnte die Risiken (Blutung, Zellverschleppung) überwiegen ²⁰⁵.

5.3.2.4 Präoperative Chemoembolisation und Radiofrequenzablation

Viel diskutiert wird die prognostische Bedeutung der präoperativen, lokalablativen Verfahren. Außerdem wird die Rolle von Downstaging-Verfahren in der Behandlungsstrategie des Hcc äußerst kontrovers diskutiert:

Decaens et al. berichteten in einer großen, retrospektiven Studie bzgl. des Überlebens und der Rezidivrate nach Durchführung einer Lebertransplantation bei Hcc-Patienten: 100 Patienten wurden mit einer TACE vorbehandelt und 100 Patienten erhielten keine Vorbehandlung. Die klinisch-pathologischen Daten wie die durchschnittliche Wartezeit auf der Transplantationsliste, demografische Daten und die morphologischen Merkmale der Tumoren waren in der TACE-Gruppe und in der Nicht-TACE-Gruppe gleich. Das 5-Jahresgesamtüberleben betrug 59% mit TACE

und auch ohne TACE. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die präoperative TACE die Prognose nach Transplantation nicht beeinflusst²⁰⁹.

Zwei weitere Arbeiten lassen allerdings einen möglichen negativen Einfluss der TACE auf die Prognose vermuten: Ravaiolo et al. beschreiben, dass eine partielle Tumornekrose - bedingt durch eine TACE - einen unabhängigen Risikofaktor für ein frühes Rezidiv darstellt²¹⁰. Ebenso berichten Liou et al. über eine ansteigende Inzidenz von Lungenmetastasen nach Vornahme einer TACE²¹¹. Über die Auswirkung einer präoperativen Chemoembolisation auf das Überleben nach der Transplantation gab es bis 2004 keine Ergebnisse, die eine Prognoseverbesserung zeigen konnten²¹².

Demgegenüber berichteten Yao et al. 2005 über ein günstiges, rezidivfreies Langzeitüberleben nach lokal ablativen Verfahren vor der Lebertransplantation bei 168 Hcc-Patienten mit pT2- und pT3-Tumorgröße. Bei den Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten, betrug die rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate 96% für die TACE-Gruppe, verglichen mit 87% für die Kontroll-Gruppe ohne Vorbehandlung. Statistische Signifikanz erreichten allerdings nur die Patienten, die über die Milan-Kriterien hinausgingen, mit einer rezidivfreien 5-Jahresüberlebensrate von 86% für die TACE-Gruppe und 51% für die Kontroll-Gruppe²¹³. Im Jahr 2006 konnten Bharat et al. beweisen, dass 46 Patienten, die mit lokal ablativen Verfahren vorbehandelt wurden, ein besseres 5-Jahresüberleben hatten als 54 Patienten, die vor der Lebertransplantation nicht behandelt wurden (78% vs. 37%). Allerdings wurde diese Prognoseverbesserung bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien festgestellt (Stadium 2-4)²¹⁴.

Millonig et al. untersuchten in ihrer Studie den Effekt der TACE auf das Langzeitüberleben bei 116 Hcc-Patienten, die auf die Lebertransplantation warteten. Eine „Intention-to-treat“-Analyse zeigte, dass Patienten die komplett oder teilweise auf die Therapie ansprachen, eine deutlich bessere 5-Jahresüberlebensrate (86% und 66%) hatten als Patienten, die keine Reaktion auf die Therapie zeigten oder progredient waren (19%). Der Nachweis des Therapieerfolgs mit der TACE wurde mit einer CT-Untersuchung vor der Transplantation erbracht. Ein komplettes Ansprechen auf die Therapie bedeutet, dass im CT kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar ist und ein teilweises Ansprechen auf die Therapie heißt, dass mindestens 30% der Tumormasse in der Bildgebung verschwunden sind²¹⁵. Ähnliche Ergebnisse zur Therapie des Tumors vor der Transplantation liefern Kim et al.: von 119 Patienten mit einem

Hcc wurden 81 Patienten mit verschiedenen Therapieoptionen vorbehandelt (Resektion, TACE, RFA, PEI). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass ein vitaler Tumor, dessen Umfang sich nach Intervention auf mehr als 10% der Ausgangsgröße beläuft, einen unabhängigen Prognoseparameter darstellt. Folglich senkt eine Tumorreduktion von mehr als 90% durch eine Intervention vor der Transplantation das Rezidivrisiko²¹⁶.

Die letzten Jahre hat sich die RFA bei kleinen unresektablen Tumoren als Alternativmethode zur TACE etabliert⁸⁵. Lu et al. berichten von einer 3-Jahresüberlebensrate von 76% bei 41 Hcc-Patienten, die vor Lebertransplantation mit einer RFA behandelt wurden. Die „Dropout“-Rate lag bei 3 Patienten bei einer mittleren Wartezeit von 12,7 Monaten auf der Transplantationsliste⁸⁶. Mazzaferro et al. berichten ebenfalls von positiven Ergebnissen der RFA vor Lebertransplantation. 50 Hcc-Patienten wurden mit einer RFA therapiert, bevor sie nach einer mittleren Wartezeit von 9,5 Monaten ein Spenderorgan zugewiesen bekamen. Alle Patienten in der Studie erfüllten die Milan-Kriterien. Eine komplette Tumornekrose wurde in 55% der explantierten Organe festgestellt. Die 3-Jahresüberlebensrate in dieser Studie betrug 83%⁸⁷.

Lokoregionale Therapien sind geeignet, die Tumormasse zu verkleinern und die „Drop-Out“-Rate von Hcc-Patienten auf der Warteliste zu verringern. Es scheint, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Hcc die lokalablativen Therapien eine bessere Therapieoption darstellen als das vollständige Unterlassen einer Therapie. Jedoch wurden bisher auf dem Gebiet der Tumorbehandlung fast nur retrospektive Studien durchgeführt. In Zukunft müssen weitere prospektive, randomisierte Studien durchgeführt werden, um den Effekt der vor einer Lebertransplantation durchgeführten lokoregionalen Therapien auf das Langzeitüberleben abschließend beurteilen zu können.

5.3.3 Rezidiv- und Überlebenszahlen

Da eine allogene Lebertransplantation grundsätzlich eine langfristige medikamentöse Immunsuppression erfordert, führt eine solche Therapie bei Patienten mit einer unbemerkten prä- oder intraoperativen hämatogenen oder lymphogenen Tumorzellaus-

saat sowohl in der Transplantatleber als auch systemisch zu einem sehr schnellen Rezidiv von Tumoren. Die Prognose solcher Patienten wird durch eine Lebertransplantation daher nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Des Weiteren lässt die Immunsuppression bei zugrunde liegender maligner Grunderkrankung eine negative Auswirkung auf das postoperative Langzeitüberleben vermuten. Yokojama et al. konnten zeigen, dass eine Immunsuppression zu einer veränderten Tumorkinetik und einem verstärkten Tumorwachstum führen kann ²¹⁷.

Vergleicht man mehrere Studien, so liegt die 5-Jahresrezidivrate unter Anwendung der Milan-Kriterien bei 9-18%. Das mittlere Überleben bis zum Auftreten eines Rezidivs beträgt durchschnittlich 10 Monate ^{205,216}. Auch ein Rezidiv im Transplantat sollte nach Möglichkeit reseziert werden, da dies eine bessere Prognose nach sich zieht als alternative Behandlungsmethoden.

Benckert et al. untersuchten retrospektiv die Lebertransplantationen im Zeitraum von 1989 bis 2003. Insgesamt wurden 1619 Lebertransplantationen durchgeführt, wovon 163 bei Patienten mit einem Hcc in Zirrhose erfolgten. Die Hcc-Patienten erfüllten die Milan-Kriterien. Die postoperative Mortalitätsrate bei allen Patienten betrug 1,7% (3 Patienten). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten lagen 62% bzw. 51% bei den Hcc-Patienten, verglichen mit 84% und 57% bei den Patienten ohne Tumorerkrankung (218). Bei strikter Einhaltung der oben erwähnten Milan-Kriterien findet man in der Literatur 5-Jahresüberlebensraten zwischen 60% und 85% ^{200,205}.

Die Selektionskriterien (Milan-Kriterien) für die Lebertransplantation sind aus den Überlebenszahlen nach DDLT abgeleitet worden. Die bisherigen Erfahrungen mit der Transplantation einer LDLT lassen bei vergleichbaren Patientengruppen die gleichen Ergebnisse erwarten wie nach einer Transplantation einer Leber eines hirntoten Organspenders. Hwang et al. haben die beiden Transplantationsmöglichkeiten miteinander verglichen. Die LDLT-Gruppe (237 Patienten) und die DDLT-Gruppe (75 Patienten) unterschieden sich nicht hinsichtlich der Tumorcharakteristika und erfüllten beide die Milan-Kriterien. Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen ¹⁹⁸.

5.4 Alternative Behandlungsmethoden

Nach Diagnosestellung sind 70-80% der Hcc-Fälle primär nicht kurativ mit einer Leberresektion oder -transplantation zu behandeln¹². Gründe dafür sind die Tumorgroße, ein multifokales Tumorwachstum, die Komorbidität sowie eine fortgeschrittene oder dekompensierte Leberzirrhose. Für diese Patienten stehen zahlreiche alternative Behandlungsmethoden zur Verfügung, die im Folgenden dargestellt werden. Der Unterschied dieser Verfahren zur Resektion und Transplantation besteht im Therapieziel. Die alternativen Behandlungsmethoden sind als palliative und lebensverlängernde Maßnahmen einzustufen. Nur in Einzelfällen kann eine Kuration erreicht werden.

5.4.1 Transarterielle Chemoembolisation

Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) handelt es sich um eine kombinierte Behandlung aus lokaler Hochdosischemotherapie und lokalem Tumorgefäßverschluss. Nach Sondierung der A. hepatica propria über die Leistenarterie wird eine ölige Emulsion, bestehend aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum, in die tumorversorgenden Arterien injiziert. Die TACE ist die zurzeit wahrscheinlich am häufigsten angewandte palliative Behandlungsmethode beim nichtresektablen Hcc. Ihre Wirksamkeit hängt weniger von den verwendeten Substanzen (z. B. Farmorubicin, Doxorubicin, Cisplatin, Mitomycin C), als vielmehr von der Selektivität der Applikation ab, d. h. es ist von großer Bedeutung, dass der Katheter direkt in die tumorversorgende Arterie eingebracht wird. Zusätzlich wird das Tumorgefäß temporär oder definitiv mittels Lipiodol verschlossen. Lipiodol hat sich in den meisten Behandlungszentren als Trägersubstanz für das Zytostatikum etabliert. Eine zusätzliche Okklusion größerer arterieller Strombahnen kann durch die Einbringung mechanischer Materialien (z. B. Metallspiralen) erreicht werden. Auf diesem Wege soll eine möglichst hohe lokale Konzentration des Zytostatikums erreicht und eine möglichst lange Verweildauer des Zytostatikums an den Tumorzellen sichergestellt werden. Bei der TACE macht man sich zu Nutzen, dass das Hcc fast ausschließlich arteriell versorgt wird. In Abhängigkeit vom Bindegewebsanteil, der Tumorgroße und der interventionellen Er-

fassung sämtlicher Tumorzuflüsse kommt es durch die lokal hohen Zystostatikakonzentration und Hypoxie zur Koagulationsnekrose.

Von der EASL (European Association of the Study for the Liver) werden folgende Kontraindikationen für die TACE als Selektionskriterien empfohlen („Barcelona-Kriterien“): Ein Karnofsky-Index unter 50%, ein Tumorbefall über 75% des Lebervolumens, eine Leberzirrhose im Stadium Child C, ein kompletter Pfortaderverschluss, eine Leberinsuffizienz (Quick < 50%, Bilirubin > 3mg/dl, Cholinesterase < 1800 U), das Vorliegen prognosebestimmender Fernmetastasen sowie eine dekompensierte portale Hypertension ²¹⁹.

Die strikte Berücksichtigung dieser Auswahlkriterien ist nötig, um für die Patienten ein positives Ergebnis der Behandlung gewährleisten zu können. Darüber hinaus sinkt mithilfe der prätherapeutischen Selektion die therapiebezogene Morbidität und Mortalität ².

Als häufigste Komplikation nach einer TACE tritt in 6-80% der Fälle das Postembolisationssyndrom mit transienten Abdominalschmerzen, Fieber und erhöhten Transaminasen auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen einer TACE sind hauptsächlich durch die behandlungsinduzierten Ischämie von tumorfreiem Lebergewebe mit der Konsequenz einer Verschlechterung der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen bedingt ²²⁰. Marelli et al. untersuchten in einer Metaanalyse (27 Studien) die Häufigkeit der Komplikationen nach Durchführung einer TACE. Dabei konnte in 0-48% (median 7,5%) der Fälle ein Leberversagen, in 0-16% (median 1,8%) eine Enzephalopathie und bei 0-52% (median 8,3%) ein progredienter Aszites festgestellt werden. Die Mortalitätsrate nach einer TACE lag bei insgesamt 2858 behandelten Patienten zwischen 0 und 9,5% (median 2,4%) ²²¹.

Bei der Anwendung der TACE gibt es kein standardisiertes Vorgehen. Weltweit werden viele unterschiedliche Varianten der TACE angewandt (die sich u. a. nach Anzahl der Interventionen, der Art des Zytostatikums, dem Embolisat, der Lipiodolgabe, der Katheterposition in der Leber unterscheiden). Deshalb ist es schwierig, die jeweils vorgefundenen Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

In einer prospektiven Multicenterkohortenstudie aus Japan wurden insgesamt 8510 Patienten mit nicht resektablem Hcc über einen 8-Jahreszeitraum mittels TACE behandelt. Die mediane Überlebensdauer lag bei 34 Monaten. Die Evaluation der Gesamtüberlebensdaten ergab nach 1, 5 und 7 Jahren ein Überleben von 82%, 26% bzw. 16% der behandelten Patienten ²²². Diese Ergebnisse demonstrieren die positi-

ve Auswirkung der TACE auf die Überlebenschancen chirurgisch nicht therapierbarer Hcc-Patienten im Vergleich zur symptomatischen Therapie.

Als Therapieempfehlung soll die TACE unter Beachtung der verschiedenen Studien und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bei großen, unresektablen Hccs (> 5 cm) und multizentrischen Läsionen angewendet werden. Auch in diesen Fällen stellt die TACE zwar nur ein palliatives, aber dennoch lebensverlängerndes Behandlungsregime dar.

5.4.2 Radiofrequenzablation

Bei der Radiofrequenzablation (RFA) wird perkutan eine Sonde eingebracht und deren Spitze mittels Ultraschall im Zentrum des Tumors platziert. Hierbei wird eine hitzeinduzierte Gewebenekrose bei Temperaturen von 60-100 Grad Celsius in der Spitze der Sonde erzeugt. Ab einer Temperatur von ca. 55 Grad Celsius kommt es dabei zu irreversiblen Zellschäden und ab ca. 60 Grad Celsius entsteht eine Koagulationsnekrose. Im Idealfall wird nicht nur der gesamte Tumor zerstört, sondern auch ein entsprechender Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe geschaffen. Mithilfe der RFA kann ein Nekroseareal von ca. 2-5 cm induziert werden. Um eine Nekrose mit einem Durchmesser von 5 cm zu erreichen muss ungefähr 20 Minuten lang koaguliert werden²²³.

In einem Review von Mulier et al. wurden die Komplikationen von insgesamt 3670 RFA bei Hcc-Patienten oder Patienten mit Lebermetastasen untersucht. Die Komplikationsrate betrug 8,9% und die Mortalitätsrate 0,5%. Die häufigsten Komplikationen waren abdominelle Blutungen (1,6%), Infektionen (1,1%), Gallengangsverletzungen (1,0%) und Leberversagen (0,8%)²²⁴. In einer weiteren großen Studie mit 2320 Patienten lagen die Komplikationsrate bei 2,2% und die Mortalitätsrate bei 0,3%²²⁵. Insgesamt stellt die RFA somit eine Intervention mit niedrigem Risiko dar.

Livraghi et al. konnten zeigen, dass durch die RFA in 80% der Fälle mit kleinen Tumoren (< 3 cm) eine komplette Tumornekrose erreicht werden kann²²⁶. Ausweislich zweier weiterer Studien liegen die 5-Jahresüberlebensraten nach RFA bei 33% und 40%^{227,228}. Im Jahr 2005 berichteten Machi et al. über das Langzeitüberleben nach RFA. Diese Studie ergab den bis zu diesem Zeitpunkt längsten „Follow-Up“-Zeitraum

mit bis zu 71 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den 65 Patienten mit unresektablem Hcc 40% ²²⁹.

Die RFA stellt für die Herbeiführung einer einheitlichen Nekrose ein besseres Verfahren als die TACE dar, da eine Gewebeerstörung gezielt erreicht werden kann. Bei der TACE ist der Erfolg der Therapie hingegen von einer Vielzahl unwägbarer Faktoren abhängig wie der Vaskularisierung des Tumors oder der Biologie des Tumors.

Inwiefern dieses Verfahren bei kleinen Tumoren (< 3 cm) eine Alternative zur chirurgischen Behandlung darstellen könnte, bleibt abzuwarten. Die Leberresektion bleibt in der Patientengruppe mit kleinen Läsionen (< 3 cm) der Goldstandard.

5.4.3 Perkutane Ethanol Injektion

Dieses Verfahren wird seit 20 Jahren bei nicht resektablen Hcc angewandt und wird auch heute noch vereinzelt verwendet. Unter Ultraschall-Kontrolle oder CT-gesteuert wird 95%iger Alkohol in den Tumor injiziert. Durch den Alkohol wird eine Dehydratation der Tumorzellen erreicht und folglich eine Tumornekrose induziert ²³⁰.

Die perkutane Ethanol Injektion (PEI) stellt ein sehr sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren dar. Die Komplikationsrate liegt bei 3,2% und die Mortalitätsrate bei 0,1%. Peritoneale Blutungen, Pfortaderthrombosen, Gallenlecks und durch die Punktion verursachte Metastasenverschleppung stellen die in der Literatur am häufigsten genannten Komplikationen dar ^{231,232}.

Einen besonderen Vorteil hat die PEI bei Tumoren mit Tumorkapsel. Die Tumorkapsel wird bei dieser Methode nicht zerstört, wodurch ein optimales Einwirken auf das entartete Gewebe gewährleistet wird. Gleichzeitig wird das umliegende normale Lebergewebe geschont.

Giorgio et al. untersuchten das Überleben nach Vornahme einer PEI anhand von 268 Hcc-Patienten mit einer medianen Tumorgöße von 4 cm. Nach der PEI konnte bei 357 von 506 Läsionen (es wurden auch bei einigen Patienten mehrere Läsionen behandelt) in der CT eine komplette Tumornekrose festgestellt werden (70%). Die 5-Jahreüberlebensrate betrug 59% ²³³. In der Literatur werden Ansprechraten zwischen 70-100% bei Läsionen über 5 cm erwähnt. Bis zu einer Tumorgöße von 5 cm stellt

dieses Verfahren eine gute Option dar. Bei größeren Tumoren ist die Alkoholwirkung mangels ausreichender Diffusion eingeschränkt ²³⁴.

Die PEI kann eine Behandlungsalternative zu ablativen Verfahren darstellen, wenn der Tumor an risikoreichen Lokalisationen der Leber liegt (z. B. bei hepato-intestinalen Adhäsionen, in der Nähe von Gallengängen) ²³⁵.

Zusammenfassend gewährleistet die PEI eine gute Palliation, besonders bei Tumoren mit Kapsel und einer Ausdehnung unter 5 cm.

5.4.4 Kryotherapie und Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie

Bei der Kryotherapie (KT) wird eine Nekrose durch Einfrieren und Wiederauftauen des Tumorgewebes erzeugt. Dies geschieht mithilfe einer stickstoffgekühlten Sonde, durch die Nekrosen bis zu 8 cm Durchmesser induziert werden können. Mit einem sicheren Zelltod kann bei Temperaturen unter minus 50 Grad Celsius gerechnet werden ²³⁶. Die Ausdehnung der Nekrose ist unabhängig von morphologischen Unterschieden (z. B. Tumorkapsel). Das Ausmaß der Nekrose beim Vereisen kann mittels Ultraschall gut kontrolliert werden. Im Vergleich mit den anderen lokal destruierenden Verfahren ist die KT in der Lage, die größten Nekrosen zu erzeugen.

Allerdings hat diese Methode auch schwerwiegendere Nebenwirkungen. Bei der Induktion großer Nekrosen können Blutungen, Verletzungen angrenzender Strukturen, Fieber sowie Gerinnungsstörungen auftreten. In der Literatur finden sich Komplikationsraten von 8-41% und Mortalitätsraten von 0-17% ²³⁷. Seltene, aber schwerwiegende Komplikation ist die Entwicklung eines Kryoschocks. Das Phänomen des Kryoschocks ist die häufigste Todesursache bei der KT ²³⁸. Diese seltene Komplikation (tritt in ca. 1% der Fälle auf) entwickelt sich innerhalb von 2 Tagen nach KT mit dem klinischen Bild eines Multiorganversagens (schwere Gerinnungsstörungen, ARDS, DIC, Leber- und Nierenversagen, SIRS). Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt die Kryotherapie eine Behandlungsmöglichkeit der 2. Wahl dar.

Bei der Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) werden ein oder mehrere spezielle Laserapplikatoren mittels Punktion in den Tumor eingebracht. Diese Vorgehensweise wurde erstmalig 1983 von Bown et al. beschrieben ²³⁹. Das mittels

des Applikators in das Gewebe abgestrahlte Laserlicht wird absorbiert und führt zu einer lokalen Temperaturerhöhung zwischen 45°-150° C. Aufgrund des Versagens der Membranfunktionen kommt es zu einer irreversiblen Zellschädigung, die letztlich zum Zelltod führt. Mit der LITT können Nekrosen bis zu 8 cm Durchmesser erzeugt werden.

Vogl et al. legen dar, dass bei 899 Patienten, die mit der LITT behandelt wurden, die Komplikationsrate bei 1,9% und die Mortalitätsrate bei 0,1% lagen. Die häufigsten Komplikationen waren Leberabszesse, Gallengangsverletzungen, Pleuraergüsse und Leberteilinfarkte. Pacella et al. beschreiben in ihrer Studie, dass bei allen Hcc-Patienten, die mit der LITT behandelt wurden, keine größeren Komplikationen auftraten²⁴⁰.

Die Autoren Giorgio und Heisterkamp konnten in ihren Untersuchungen eine Nekrose rate von 70% und 84% bei allen Hcc-Läsionen feststellen. Das Ausmaß der Tumornekrose wurde 1 bzw. 2 Tage nach Intervention mit einer CT-Untersuchung diagnostiziert^{241,242}. Pacella et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei kleinen Tumoren (≤ 3 cm) in 97% der untersuchten Fälle eine komplette Nekrose vorlag, wohingegen bei Tumoren mit einer Ausdehnung von über 3 cm nur in 50% der Fälle eine komplette Nekrose erreicht werden konnte. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug in dieser Studie 15%²⁴³.

Mit dem Einsatz der LITT bei Lebertumoren gibt es mittlerweile an einzelnen Zentren weit reichende Erfahrungen und die Ergebnisse sind viel versprechend. Vorerst stellt die LITT jedoch nach wie vor ein Ersatzverfahren dar.

5.4.5 Chemotherapie

Bei zahlreichen Tumorarten ist eine Chemotherapie eine etablierte Therapieform. Für das Hcc hat sich die Chemotherapie mit einer Ansprechrate von 20% und einer gleichzeitigen Morbidität von 25% bisher nicht als zufrieden stellendes Therapieangebot erwiesen²⁴⁴. Mit der Entwicklung neuer „Target-Therapies“ und mit dem Erfolg der Anwendung molekularer Substanzen bei anderen Tumoren (z. B. Nierenzellkarzinomen) wurde diese Therapiemöglichkeit auch für das Hcc näher untersucht. Einen Fortschritt in der systemischen Therapie des Hcc erbrachte im Jahr 2007 die Placebo-kontrollierte Phase 3 Arbeit („Sorafenib Hcc Assessment Randomized Pro-

toloc“-SHARP) ²⁴⁵. Für diese Studie wurden 602 Patienten mit fortgeschrittenem Hcc, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten, mittels eines randomisierten Verfahrens in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Die eine Behandlungsgruppe (n=299) erhielt zweimal täglich 400 mg Sorafenib, während die andere Gruppe (n=303) mit einem Placebo behandelt wurde. Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Hemmer, der über verschiedene Mechanismen sowohl direkt die Tumorzellproliferation als auch anti-angiogenetisch das Tumorzellwachstum hemmt ^{246,247}. Das mittlere Gesamtüberleben lag in der Sorafenib-Gruppe bei 46 Wochen und in der Placebo-Gruppe bei 34 Wochen. Somit wurde das Gesamtüberleben um 44% gesteigert (p=0,00058). Die mittlere Zeit bis zur Tumorprogression betrug in der Gruppe, die mit Sorafenib behandelt wurde, 24 Wochen, in der Placebo-Gruppe 12 Wochen. Dieser Unterschied bedeutet eine Verbesserung bis zur Tumorprogression um 73% (p=0,000007).

Sorafenib ist die erste Substanz die das Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Hcc nach einer Chemotherapie signifikant verbessert hat und stellt somit aktuell in dieser Patientengruppe die Therapie der Wahl dar. Zurzeit befinden sich einige weitere neue Substanzen in verschiedenen Phasen der Erprobung.

B) Das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom (IHC)

Die Gallengangsmalignome werden in intra- und extrahepatische Tumore eingeteilt. Die extrahepatischen hilären Gallengangskarzinome werden im amerikanischen Sprachraum als Klatskin-Tumore bezeichnet. Diese Arbeit beschränkt sich auf das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom (IHC). Hierbei sollen im Besonderen die Unterschiede zum Hcc erörtert werden.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die primären Gallengangstumoren sind nach dem Hcc die zweithäufigsten primären Lebermalignome und sind für 3% der gastrointestinalen Tumore verantwortlich. Der Anteil der intrahepatischen Gallengangstumore (IHC) an den Gallengangsmalignomen beträgt dabei 10-15%. In einer japanweiten Studie mit insgesamt 18213 primären Lebermalignomen lagen das IHC bei 4% und das Hcc bei 94% ²⁴⁸. Während die Inzidenz der extrahepatischen Gallengangstumore leicht fällt, steigt sie bei den intrahepatischen Tumoren. Endo et al. beschrieben in ihrer Studie einen Anstieg der durchschnittlichen jährlichen Inzidenz um 14% über einen Zeitraum von 16 Jahren ²⁴⁹. Die Ursache dafür ist unklar. Die Inzidenz des IHC in den USA beläuft sich auf 1-2 Fälle pro 100000 Einwohner, was einer jährlichen Fallzahl von etwa 3500 Patienten entspricht. Insgesamt handelt es sich dennoch um eine seltene Tumorentität. Eine Ausnahme stellt der Nordosten Thailands dar (95 Fälle pro 100000 Einwohner). Dies ist mit der dort endemisch vorkommenden Wurminfektion mit *Opisthorchis viverrini* zu erklären, die einen Risikofaktor für die Erkrankung darstellt. Shaib et al. haben weltweit die unterschiedliche Epidemiologie des IHC untersucht. Trotz deutlicher regionaler Unterschiede tritt das IHC selten vor dem 40. Lebensjahr auf. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt ungefähr bei 50 Jahren ²⁵⁰.

1.2 Pathogenese

Das IHC entwickelt sich aus den kanalikulären Strukturen, die auch als Häring-Kanälchen bezeichnet werden. Erstmals wurde dieser Tumortyp von den Autoren Steiner und Higginson beschrieben. Histologisch handelt es sich dabei meist (in 95% der Fälle) um ein Adeno-Karzinom.

Die „Liver Cancer Study Group of Japan“ hat das IHC aufgrund seines Wachstums-musters in drei verschiedene Ausbreitungsarten klassifiziert (Abbildung 8) ²⁵¹.

Eine Form ist der parenchymatöse Typ [a] „mass-forming type“ MF], der eine kontinuierliche Ausbreitung zeigt. Der parenchymatöse Typ ist die häufigste Form des IHC. Als zweites ist der infiltrative Typ [b] „periductal-infiltrating type“ PI] mit peripor-talem Einwachsen zu nennen. Diese Ausbreitungsform erfolgt besonders entlang der dukta- len Strukturen. Die dritte Wachstumsform des IHC ist eine Läsion [c] „intraduc- tal-growth-type“ IG] mit intraduktaler Ausbreitung ²⁵². Falls ein Tumor mehrere Aus- breitungsmuster zeigt, wird die vorherrschende Histologie zuerst genannt. Zudem unterscheidet man je nach Lokalisation des Tumors in der Leber zwischen peri- pheren und zentralen Läsionen ²⁵³.

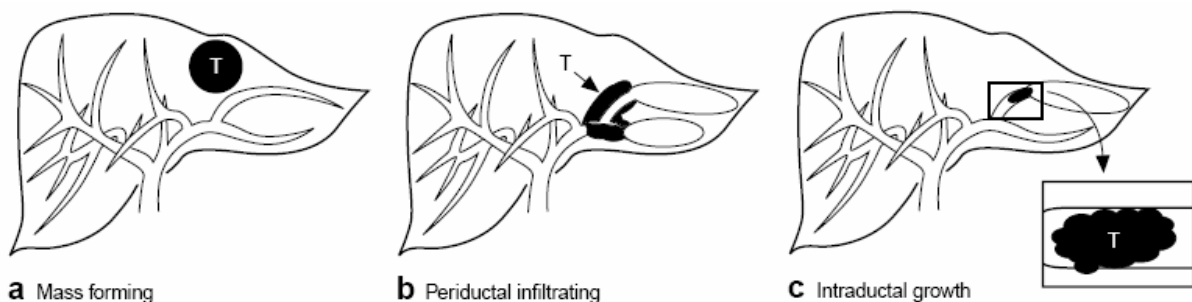


Abbildung 8: Wachstumsformen IHC ²⁵²

Eine Ursache für die maligne Entartung der Gangstrukturen könnte eine chronische Entzündung der Gallenwege darstellen, wie sie beispielsweise bei der primär sklerosierenden Cholangitis (Psc) vorliegt. Ein Gallereflux und Gallengangssteine könnten eine chronische Entzündungsreaktion begünstigen ²⁵⁴.

Letztlich ist die Pathogenese des IHC jedoch nicht abschließend geklärt. Dies wird auch dadurch deutlich, dass der Erkrankung nur in wenigen Fällen spezifische Risikofaktoren zugeordnet werden können ²⁵⁵.

1.3 Risikofaktoren

Das IHC und das Hcc sind zum Teil mit denselben Risikofaktoren assoziiert. Eine Leberzirrhose und eine HCV-Infektion stellen auch für das IHC Risikofaktoren dar²⁵⁶. Trotz dieser Gemeinsamkeiten unterscheidet sich die Inzidenz der beiden Tumoren deutlich. Die Ursache dafür ist unklar, könnte aber in unterschiedlichen Risikofaktoren zu suchen sein.

Als bewiesene Risikofaktoren für das IHC gelten eine primär sklerosierende Cholangitis (Psc) sowie eine Infektion mit dem Parasiten *Opisthorchis viverrini*. Zudem stellt eine Hepatholithiasis einen anerkannten Risikofaktor dar.

Eine Hepatholithiasis ist gekennzeichnet durch intrahepatische, biliäre Steine. Diese Erkrankung ist in Europa und Nordamerika selten, in einigen Regionen Asiens allerdings relativ häufig. Eine Studie aus Taiwan konnte zeigen, dass bei 48 IHC-Patienten, die mit einer Resektion behandelt wurden, bei 33 Patienten (69%) eine Hepatholithiasis vorlag²⁵⁷. Eine Hepatholithiasis begünstigt eine biliäre Stase sowie eine bakterielle Infektion. Es könnte sein, dass die Entstehung des IHC durch rezidivierende Infektionen begünstigt wird.

Eine Psc ist der am häufigsten erhobene und anerkannte Risikofaktor bei IHC-Patienten in Europa. In der Literatur wird bei Patienten mit einer Psc über ein Entartungsrisiko von 9-23% berichtet. Von den Patienten, die ein IHC entwickeln, werden ungefähr 33% der Fälle in den ersten 2 Jahren nach Manifestation der Psc diagnostiziert²⁵⁰. Die Erkrankungsdauer der Psc hat allerdings keine Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit der Entartung. Das jährliche Erkrankungsrisiko bei Psc beläuft sich auf etwa 1,5%²⁵⁸.

Ein parasitärer Risikofaktor ist die Infektion mit dem Wurm *Opisthorchis viverrini*²⁵⁹. Dieser wird durch unzureichend gekochten Fisch aufgenommen und legt seine Eier in den Gallengängen ab. Im Norden Thailands ist diese Erkrankung endemisch und infolgedessen finden sich dort auch die höchsten Erkrankungsraten des IHC weltweit. Die Infektionsrate in diesem Gebiet liegt bei über 90%. In der größten Fall-Kontrollstudie haben Parkin et al. die Bedeutung der parasitären Infektion in dieser Region in Bezug auf die Entwicklung des IHC untersucht. Die Autoren behaupten, dass in mindestens zwei Drittel der IHC-Fälle die Infektion mit *Opisthorchis viverrini* die Ursache für die Tumorentwicklung sein könnte²⁶⁰.

Als weitere mögliche Risikofaktoren werden in der Literatur biliäre- und pankreatische Malformationen, Choledochus-Zysten und eine Thorotrast-Exposition genannt
254

1.4 Klinik

Die Klinik präsentiert sich wie beim Hcc und liefert keine Unterscheidungsmöglichkeit. Das IHC wird gemäß der TNM-Klassifikation wie folgt eingeteilt (Tabelle 14) ²⁶¹:

TNM Klassifikation IHC	
Tis	carcinoma in situ
T1	invasion of subepithelial connective tissue
T2	invasion of perifibromuscular connective tissue
T3	invasion adjacent organs
N0	no regional lymph nodes
N1	metastasis to hepatoduodenal ligament lymph nodes
N2	metastasis to peripancreatic, periduodenal, periportal, coeliac and/or superior mesenteric artery lymph
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis
Stage grouping	
Stage 0	Tis, N0, M0
Stage I	T1, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0
Stage III	T1 or T2, N1 or N2, M0
Stage IVA	T3, Any N, M0
Stage IVB	Any T, Any N, M1

Tabelle 14: TNM-Klassifikation

1.5 Diagnostik

Bei Diagnosestellung ist das häufigste Symptom ein unspezifischer Abdominalschmerz, der bei 60% der IHC-Patienten zu finden ist. Khan et al. publizierten im Jahr 2002 Leitlinien für die Diagnose des IHC. Die Inhalte wurden mithilfe der aktuellen Literatur erstellt. In der „Liver Section of the British Society of Gastroenterology“ und in der BASL („British Association for the Study of the Liver“) wurden die Er-

gebnisse vor der Publikation vorgestellt und diskutiert. Die Autoren empfehlen, bei den Patienten zunächst eine Ultraschall-Untersuchung durchzuführen. Das IHC kann sich im Ultraschall als intrahepatische Raumforderung darstellen. Zudem wird eine Kombination aus MR und MRCP zur Diagnoseerhärtung vorgeschlagen. Die MR-Untersuchung stelle das optimale Verfahren zur Diagnose des IHC dar²⁶¹. Falls keine MR verfügbar sei, solle eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel angefertigt werden. Mithilfe der Computertomographie kann das Ausmaß des Tumors sowie eine Lymphadenopathie festgestellt werden. Die CT-Untersuchung zeigt meist einen hypodensen Tumor, der häufig eine zentrale Nekrose aufweist. Dies ist ein Unterscheidungskriterium gegenüber einer Metastase, bei der keine zentrale Nekrose zu finden ist²⁶². Die Cholangiographie soll für die Gewebeentnahme verwendet werden. Neben der Diagnoseerhärtung ist bei diesem Verfahren die Histologiegewinnung durch eine Biopsie der entscheidende Vorteil. Die Diagnose wird durch die Kombination der genannten Verfahren gestellt. In Abhängigkeit der klinischen Situation kann es nötig sein, dass alle Diagnosemöglichkeiten zum Einsatz kommen. Es gibt keine Tumormarker, die für das IHC spezifisch sind. Jedoch finden als Verlaufsp Parameter die Tumormarker CEA 19-9 und CEA Verwendung.

1.6 Therapie

Die einzige kurative Therapie bei einem IHC ist die chirurgische „in sano“ Resektion (R0). In der Literatur wird das mediane Überleben eines Patienten mit unbehandeltem IHC mit unter einem Jahr angegeben²⁶³. Weber et al. machen in ihren Untersuchungen deutlich, dass das mittlere Überleben nach Resektion 37,4 Monate beträgt, wohingegen das mittlere Überleben nach Biopsie ohne Resektion nur bei 11,6 Monaten liegt²⁶⁴. Allerdings ist bei weit weniger als der Hälfte der IHC-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine Resektion möglich. Die Resektionsrate wird zunächst präoperativ durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium eingeschränkt. Zusätzlich zeigt sich häufig erst intraoperativ aufgrund des infiltrativen Tumorstadiums, dass keine vollständige Entfernung des Tumors möglich ist. Weber et al. erreichten in einem Kollektiv von 53 IHC-Patienten eine intraoperative Resektionsquote von 62%. Alle 53 Patienten wurden in der präoperativen Bildgebung als resektabel eingestuft²⁶⁵. In der Literatur werden intraoperativen Resektionsraten von 30-90% an-

gegeben ^{263,266}. Aufgrund besserer Bildgebung konnte an der Mayo-Klinik die intraoperative Resektionsrate von 19% im Zeitraum von 1965 bis 1980 auf 60-90% in den 90er Jahren gesteigert werden ²⁶⁷.

Aufgrund der schlechten Überlebenszahlen wird beim IHC im Gegensatz zum Hcc keine Lebertransplantation durchgeführt. Die Rezidivraten nach Lebertransplantation lagen in den ersten Studien 2 Jahre postoperativ bei über 90% ²⁴⁸.

Das IHC zeigt keine spezifischen Frühsymptome und wird deshalb erst in einem späten Tumorstadium symptomatisch. Zudem breitet sich das IHC schon im frühen Tumorstadium sowohl intra- als auch extrahepatisch aus. Zusätzlich ist über die Risikofaktoren für ein IHC nur sehr wenig bekannt und deshalb ist keine gezielte Suche in einem Risikokollektiv möglich.

Bei kurativer Intention sind meist große Resektionen nötig, wodurch die chirurgischen Grenzen rasch erreicht sind. Ein Grund dafür ist das infiltrative Wachstum des IHC, wodurch die genaue Abgrenzung zum gesunden Leberparenchym erschwert wird. Die Nähe des IHC zu benachbarten vaskulären Strukturen stellt ein weiteres chirurgisches Problem dar. Aufgrund der genannten Schwierigkeiten ist in der Literatur eine Mortalitätsrate der einer Resektion unterzogenen Patienten von bis zu 10% zu finden ^{268,269}.

Bei inoperablen Patienten stellt eine Galledrainage eine geeignete Palliation dar. Diese erfolgt entweder endoskopisch per Stent oder perkutan.

2. Fragestellung

- Postoperative Ergebnisse nach Leberresektion
- Rezidivrate und Lokalisation
- Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakteristik

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 30 Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom (IHC). Es wurden 31 Operationen untersucht, wobei alle Eingriffe elektiv waren (1 Patient erhielt 2 Operationen). Die Patientenzahl setzte sich aus 17 Männern und 13 Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre (39-80 Jahre).

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte gemäß dem oben genannten Vorgehen bei einem Hcc.

3.2 Untersuchte Prognoseparameter

Das Alter, das Geschlecht, das CA 19-9, die ASA-Klassifikation, das Vorliegen einer histologischen Gefäßinvasion, die Ausdehnung des Tumors, die Herdgröße sowie die Anzahl der Herde, der Differenzierungsgrad, die Ausdehnung der Resektion, der Blutverlust, der N-Status, die Radikalität der Resektion, der Sicherheitsabstand, die Tumorausdehnung, der T-Status und eine intraoperative Tumoreröffnung.

4. Ergebnisse

Bei insgesamt 30 Patienten wurden 31 Operationen durchgeführt. Bei 2 Patienten mit Reoperationen wurde eine Primäroperation auswärts und eine klinikintern durchgeführt.

4.1 Lebervorerkrankungen und Allgemeinzustand der Patienten

An Lebervorerkrankungen konnten bei einem Patienten eine Zirrhose nachgewiesen werden. An Begleiterkrankungen waren bei 11 Patienten (37%) ein Diabetes mellitus und bei 5 Patienten anamnestisch ein Zweitkarzinom zu finden. Präoperativ hatten 4 Patienten einen Ikterus, wobei 2 durch eine ERCP mit Stent versorgt wurden.

An präoperativen Tumormarkern wurden der CEA und der CA 19-9 Wert untersucht. Diese erbrachten folgende Werte: der CEA-Wert lag median bei 1,7 U/ml (0,3-2293 U/ml) und das CA 19-9 median bei 43,8 U/ml (2,2-47906 U/ml).

Die ASA-Einteilung war (Tabelle 15):

ASA 1	2 Patienten	
ASA 2	19 Patienten	
ASA 3	8 Patienten	
Bei einem Patienten war die Einteilung nach ASA retrospektiv nicht eruierbar.		

Tabelle 15: Ergebnisse nach ASA

4.2 Durchgeführte Eingriffe

Folgende Leberresektionen wurden durchgeführt (Tabelle 16):

3	atypische (nichtanatomische) Resektionen
10	Segmentresektionen
2	Bisegmentresektionen
2	linksseitige Lobektomien
11	linksseitige Hemihepatektomien
3	rechtsseitige Hemihepatektomien
3	linksseitig erweiterte Hemihepatektomien
3	rechtsseitig erweiterte Hemihepatektomien
	Mehrfachnennung möglich (mehrere Patienten hatten mehr als 1 Resektion)

Tabelle 16: Durchgeführte Eingriffe

Simultan zur Leberresektion wurde bei 8 Patienten (26%) eine biliodigestive Anastomose konstruiert. 3 Patienten erlitten eine Anastomoseinsuffizienz. Bei 22 Patienten wurde zur Blutungskontrolle ein Pringle-Manöver verwendet (71%). Die Abklemmzeit betrug dabei durchschnittlich 41 min (13-83min).

Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei 241 min (105-558 min). Der durchschnittliche Blutverlust betrug 1565 ml (median 1400 ml, 300-4500 ml), bei 12 Patienten mussten Eks und bei 11 Patienten FFPs transfundiert werden.

Ein Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe > 1 cm konnte bei 6 Patienten (24%) eingehalten werden, bei 19 Patienten (76%) war dieser kleiner als 1 cm. Bei 6 Patienten fehlen die Daten bezüglich des Sicherheitsabstands.

Bei 21 Patienten (68%) wurden die hilären Lymphknoten disseziert, wobei 8 davon tumorinfiltriert waren.

Die Radikalität der Operation war: R0-26 Patienten (84%), R1-4 Patienten, R2-kein Patient und RX: 1 Patient. Zum Zeitpunkt der Operation hatte kein Patient Fernmetastasen.

4.3 Histologie

Die Ausdehnung des Tumorbefalls war bei 19 Patienten unilobär und bei 12 bilobär. 16 Patienten hatten einen Tumorherd, 4 Patienten 2 oder 3 Herde und 11 Patienten mehr als 3 Herde. Eine Invasion der Nachbarstrukturen zeigte sich bei 3 Patienten. Es handelte sich um eine Zwerchfellinvasion, eine Pfortaderinvasion und eine Zwerchfellinvasion bei gleichzeitiger Mageninfiltration.

Die Einteilung nach der TNM-Klassifikation ergab:

T1: 2 Patienten; T2: 8 Patienten; T3: 13 Patienten; T4: 2 Patienten; TX: 6 Patienten

N0: 13 Patienten; N1: 8 Patienten; NX: 10 Patienten

V1: 13 Patienten

G1: kein Patient; G2: 14 Patienten; G3: 13 Patienten; GX: 4 Patienten

Der Tumordurchmesser betrug durchschnittlich 6,7 cm (2,3-17 cm, median 6 cm). Bei 18 Patienten war der Tumor größer als 5 cm und bei 5 Patienten größer als 10 cm.

4.4 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 4 Tage (4-30 Tage, median 2,5 Tage) und auf Station 18,5 Tage (6-72 Tage, median 15 Tage). Insgesamt ereigneten sich bei 18 Patienten (58%) postoperative Komplikationen. Diese umfassten Abszesse (3), Ascites (2), Biliome (2), Leberversagen (5), Nachblutung (1), Pfortaderthrombosen (2) und Pleuraergüsse (4). Weiter traten respiratorische Komplikationen (5), Wundheilungsstörungen (4) und Nierenversagen (1) auf.

In den ersten 30 postoperativen Tagen verstarben 6 Patienten (Mortalität: 19%).

4.5 Langzeitergebnisse

Für die Überlebensanalyse standen 24 Patienten zur Verfügung. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug dabei 19 Monate (1-53,2 Monate, median 18 Monate).

4.5.1 Rezidive

Im Nachbeobachtungszeitraum traten bei der Hälfte der 24 Patienten Tumorrezidive auf. Die Lokalisationen der Rezidive waren: 3 Patienten hatten ein intrahepatisches Lokalrezidiv und 9 Patienten hatten Fernmetastasen, die auch an mehreren Orten gleichzeitig auftraten (cerebral (1), ossär (2), in den Lymphknoten (8), pulmonal (3), peritoneal(2)). Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 13 Patienten (10 Tumorrezidive, 2 postoperativ, 1 Selbstmord) verstorben. 11 Patienten waren noch am Leben, 9 davon tumorfrei.

4.5.2 Rezidivfreies Überleben

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ergaben sich folgende Ergebnisse: die 1- bzw. 3- jährige rezidivfreie Überlebensrate betrug jeweils 40%, das durchschnittliche rezidivfreie Überleben lag bei 24,7 Monaten (median 9,8 Monate).

In der folgenden Tabelle werden alle Parameter gezeigt, die im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben analysiert wurden (Tabelle 17):

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)
Alter	Jünger als 65 Jahre	23	n. s. (p=0,35)
	Älter als 65 Jahre	27	
Gefäßinvasion (MVI)	Nein	26	n. s. (p=0,74)
	Ja	20	
Tumorausdehnung	Unilobär	23	n. s. (p=0,6)
	Bilobär	17	
Blutverlust	unter 1,5 Liter	25	n. s. (p=0,96)
	über 1,5 Liter	23	
CA-19,9	unter 1000 ng/ml	28	n. s. (p=0,77)
	über 1000 ng/ml	10	
Tumordurchmesser	kleiner 10 cm	29	0,02
	größer 10 cm	5	
Differenzierungsgrad	G2	20	n. s. (p=0,53)
	G3	27	
Ausdehnung der Resektion	Minor-Resektion	12	n. s. (p=0,25)
	Major-Resektion	31	
Lymphknotenstatus	N0	42	0,008
	N1	5	
Geschlecht	Mann	29	n. s. (p=0,49)
	Frau	12	
T-Stadium (T2 vs. T4)	T1	(kein Rezidiv)	0,0006
	T2	31	
	T3	19	
	T4	3	
Intraoperative Tumoreröffnung	Nein	29	0,01
	Ja	4	
Anzahl der Herde (solitär vs. Multibel)	1 Herd	28	0,051
	2/3 Herde	(kein Rezidiv)	
	mehr als 3 Herde	11	

Tabelle 17: Faktoren rezidivfreies Überleben

Bei der Auswertung der Prognosefaktoren in der univariaten Analyse zeigte sich, dass der Lymphknotenstatus deutliche Auswirkung auf die Prognose hatte (p=0,025). Im Falle eines N0-Status betrug das mittlere Überleben 42 Monate und bei N1-Status 5 Monate. Falls intraoperativ ein Schnitt durch den Tumor erfolgte, so zeigte dies ebenfalls negative Auswirkung (p=0,0006). Fand nämlich eine Tumoreröffnung statt, betrug das mittlere Überleben 4 Monate gegenüber 29 Monaten ohne Schnitt durch den Tumor. Die multivariate Analyse wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht durchgeführt.

4.5.3 Postoperatives Gesamtüberleben

Infolge des kurzen Nachbeobachtungszeitraumes konnten die 5-Jahresüberlebensraten nicht berechnet werden. Die Überlebensdaten wurden ohne die postoperativ verstorbenen Patienten analysiert: 1-JÜR: 76%, 3-JÜR: 35%, 4-JÜR: 27%. Das durchschnittliche Überleben betrug 27,8 Monate.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick auf die Faktoren die im Hinblick auf das postoperative Gesamtüberleben analysiert wurden (Tabelle 18):

Faktoren		Mittleres Überleben [Monate]	Sigifikanz (p)
Alter	Jünger als 65 Jahre	28	n. s. (p=0,99)
	Älter als 65 Jahre	24	
Gefäßinvasion (MVI)	Nein	30	n. s. (p=0,43)
	Ja	24	
ASA- Klassifikation	ASA 1 und 2	28	n. s. (p=0,83)
	ASA 3	23	
Tumorausdeh- nung	Unilobär	30	n. s. (p=0,46)
	Bilobär	24	
Blutverlust	unter 1,5 Liter	28	n. s. (p=0,97)
	über 1,5 Liter	27	
Tumordurch- messer	kleiner 10 cm	30	n. s. (p=0,14)
	größer 10 cm	30	
Differenzierungs- grad	G2	22	n. s. (p=0,43)
	G3	32	
Ausdehnung der Resektion	Minor-Resektion	21	n. s. (p=0,31)
	Major-Resektion	32	
Lymphknoten- status	N0	44	0,025
	N1	23	
Geschlecht	Mann	30	n. s. (p=0,44)
	Frau	24	
T-Stadium	T1	(keine Todesfälle)	n.s. (p=0,4)
	T2	30	
	T3	22	
	T4	19	
Intraoperative Tumoreröff- nung	Nein	33	0,0006
	Ja	9	

Tabelle 18: Faktoren postoperatives Gesamtüberleben

5. Diskussion

5.1 Prognosefaktoren nach Resektion

In der Literatur findet man eine Reihe von Risikofaktoren bei einem IHC, welche aber nur selten Signifikanz erreichen. Eine Erklärung dafür ist, dass das IHC ein seltener Tumor ist, infolgedessen die Patientenzahlen in den einzelnen Studien gering sind und nur wenige Zentren auf größere Patientenkollektive verweisen können. Hinzu kommt, dass in vielen Arbeiten nicht exakt zwischen IHC, gemischt hepatozellulären und cholangiozellulären oder auch proximalen Gallengangskarzinomen unterschieden wird. Die Analyse der Literaturergebnisse wird nicht zuletzt auch dadurch erschwert, dass sich die Datenerfassung oftmals über viele Jahre, gelegentlich sogar Jahrzehnte erstreckt, wodurch eine Vergleichbarkeit schon aufgrund der in diesem Zeitraum teilweise erheblichen diagnostischen und auch operationstechnischen Veränderungen kaum noch gegeben ist.

5.1.1 Radikalität der Resektion

Das Hauptkriterium der Prognose für das postoperative Überleben stellt ohne Zweifel die Radikalität der Resektion dar ²⁴⁹. Nur eine komplette Tumorentfernung bietet die Möglichkeit für ein prognostisch gutes postoperatives Überleben. Die Tumorausdehnung stellt dabei allerdings ein Problem dar, da diese intraoperativ nur sehr schwer eingeschätzt werden kann. Dies hat zur Folge, dass in bis zu 40% der Operationen postoperativ eine R1-Situation vorliegt ²⁷⁰.

In einer aktuellen Studie berichten Konstadoulakis et al., dass eine vollständige Tumorentfernung die beste Aussicht auf eine gute Prognose darstellt. Die Autoren vermuten, dass eine R1-Situation eine bessere Prognose habe als eine symptomatische Behandlung ²⁷¹. Folgende Daten von Lang et al. bestätigen diese Ergebnisse und sind ein Beispiel für die besondere Bedeutung der chirurgischen Radikalität. Die Studie berücksichtigt 54 IHC-Patienten, bei denen das postoperative Überleben anhand des postoperativen Radikalitätsausmaßes verglichen wurde. Insgesamt konnte bei 45% der IHC-Patienten in der Studie eine Resektion durchgeführt werden. Das mittlere Überleben lag nach inkompletter Tumorentfernung (R1/2) bei 9 Monaten. Konnte hingegen der Tumor vollständig entfernt werden, so betrug das mittlere Überleben 48

Monate. Die Autoren behaupten, dass nach einer unvollständigen Tumorentfernung (R1/R2) nahezu kein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Exploration besteht. Da eine inkomplette Tumorentfernung (R2) keine Prognoseverbesserung gegenüber einer symptomatischen Behandlung erbringe, sei ein großes Resektionsausmaß mit erhöhtem Operationsrisiko gerechtfertigt ²⁶⁵. In einer früheren Studie konnten Morimoto et al. ebenfalls die negativen Auswirkungen eines histologisch verbliebenen Tumorrestes (R1) bestätigen. In ihrer Studie konnten die Autoren beweisen, dass alle Patienten (n=8), die länger als 5 Jahre überlebten, postoperativ einen tumorfreien Resektionsrand hatten ²⁶⁶. Puhalla et al. berichten zusätzlich über die Bedeutung eines ausreichenden Resektionsabstands. Das mittlere Überleben in der Patientengruppe mit einem Resektionsabstand bis zu einschließlich 3 mm war signifikant geringer (27 Monate), als bei den Patienten mit einem Sicherheitsabstand zum Tumor von über 3 mm (34 Monate) ²⁶³.

Anhand unserer Daten konnte die Radikalität allerdings nicht ausgewertet werden, da in der Analyse des postoperativen Überlebens nur ein Patient mit postoperativer R1-Situation vorlag. Postoperativ lag noch bei 4 Patienten eine R1-Situation vor, jedoch verstarben 3 Patienten davon innerhalb von 30 Tagen nach der Operation und bei einem Patienten fehlten die postoperativen Daten.

Jedoch hatte in unseren Ergebnissen ein intraoperativer Schnitt durch den Tumor deutliche Auswirkung auf die Prognose. Bei einem Schnitt durch den Tumor betrug das Gesamtüberleben 9 Monate, wohingegen es ohne Tumoreröffnung bei 33 Monaten lag ($p=0,0006$). Auch das mittlere krankheitsfreie Intervall war mit 4 Monaten deutlich kürzer, verglichen mit 29 Monaten ohne Tumoreröffnung. Eine Erklärung hierfür könnte eine Tumorzellverschleppung sein, die durch die Manipulation am Tumor zustande kommt.

5.1.2 Regionale Lymphknotenmetastasen

Die Prognose ist bei einem Befall der Lymphknoten deutlich eingeschränkt. Ein Lymphknotenbefall durch den Tumor ist ein Zeichen dafür, dass die Dissemination des Tumors bereits stattgefunden hat. Vergleicht man mehrere Studien, so sind die Lymphknoten in 14-58% der IHC-Patienten vom Tumor infiltriert ^{273,274}. Morimoto et al konnten zeigen, dass die 5-Jahresüberlebensrate bei negativen Lymphknoten 43% beträgt. Sind die Lymphknoten vom Tumor befallen, so konnte nur eine 5-Jahresüberlebensrate von 9% erreicht werden ²⁶⁶. Auch unsere Daten erbrachten

ähnliche Ergebnisse. Das mittlere Gesamtüberleben zeigte mit 44 Monaten einen signifikanten Unterschied bei einem N0-Status gegenüber 23 Monaten, wenn bei einem Lymphknoten ein Tumorbefall nachgewiesen wurde ($p=0,025$).

Manche Autoren empfehlen sogar, bei präoperativ bekannter Lymphknoteninvasion keine Resektion durchzuführen²⁵². Inoue et al. behaupten, dass ein IHC vom MF-Typ zusammen mit einem positiven Lymphknotenstatus ein Zeichen für eine nicht kurativ zu behandelnde Erkrankung darstelle. Deshalb soll diese Kombination (Lk pos. + MF-Typ) eine Kontraindikation für eine Operation darstellen²⁷⁴. Im Gegensatz dazu wird in einigen Studien auch von einem Langzeitüberleben (über 5 Jahre) bei positiven Lymphknoten berichtet²⁷⁵. Alle genannten Arbeiten beziehen sich auf kleine Patientenzahlen und sind retrospektiv angelegt. Hier bedarf es zukünftig größer angelegter Studien, um den Nutzen eines aggressiven chirurgischen Vorgehens (inklusive Lymphadenektomie) beurteilen zu können.

5.1.3 Tumormorphologie

Die unterschiedlichen Wachstumsmuster sind mit einer jeweils unterschiedlichen Prognose verbunden. In der Literatur sind signifikante Unterschiede beim Überleben zwischen den 3 histologischen Typen zu finden. Paik et al. berichten in ihrer aktuellen Studie mit 97 IHC-Patienten über ein mittleres Überleben von 55 Monaten beim IG-Typ. Hingegen lag das mittlere Überleben beim MF- und PI-Typ nur bei 26 bzw. 10 Monaten²⁷⁶. In den Ergebnissen von Morimoto et al. wird deutlich, dass der MF-Typ (45%) signifikant häufiger mit Lymphknotenmetastasen verbunden ist als der PI- oder der IG-Typ (15%). Patienten mit dem IG-Typ zeigten das beste postoperative Überleben, gefolgt vom PI- und MF-Typ (3-Jahresüberlebensraten 100%, 77% und 28%)²⁶⁶. Suh et al. fordern in ihrer Studie eine Sonderstellung des IG-Typs, da bei diesem Typ mit einer besseren Prognose als bei den anderen IHC-Typen gerechnet werden könne²⁷⁷. Auch Isaij et al. teilen diese Meinung. Die Autoren berichten in ihrer Arbeit über 3 IHC-Patienten mit dem IG-Typ, die 26-138 Monate nach der Resektion rezidivfrei sind²⁵². Die Auswirkung der makroskopischen Tumorart (MF, PI, IG) kann anhand unserer Daten nicht beurteilt werden, da diese Daten an unserer Klinik nicht erhoben werden.

5.1.4 Multifokale Erkrankung

Endo et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Rezidivrate nach Resektion bei Vorliegen einer multifokalen Tumorerkrankung deutlich ansteigt. Die Autoren berichten, dass sich das mittlere Überleben in dieser Patientengruppe nicht vom Überleben bei den unbehandelten Patienten unterscheidet²⁴⁹. Ohtsuka et al. behaupten, dass multiple Läsionen ein Hinweis für weitere okkulte Tumormetastasen seien²⁵³. In unserer Untersuchung beträgt die mittlere rezidivfreie Zeit bei einem Herd 28 Monate, wohingegen bei multiplen Läsionen die mittlere rezidivfreie Zeit bei nur 11 Monaten liegt. Diese Daten erreichten allerdings keine Signifikanz. Zahlreiche weitere Autoren berichten, dass eine multifokale Erkrankung einen Hinweis auf eine schlechte Prognose darstellt^{263,264}.

5.2 Alternative Behandlungsmethoden

Die einzige kurative Behandlungsmethode für das ICH stellt die Leberresektion dar. Als palliative Behandlungsmethoden werden vereinzelt alternative Behandlungsmethoden angewandt. Farhat et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass eine palliative Chemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose führt²⁷⁸. Jedoch wird der Nutzen einer palliativen Chemotherapie in der Literatur vielfach bezweifelt²⁴⁸. Blechaz et al. berichten im Rahmen eines aktuellen Review, dass für die Behandlung des IHC auch „targeted-Therapies“ in klinischer Erprobung sind. Die Anwendung einer Chemotherapie zusammen mit einer Phototherapie wird ebenfalls diskutiert²⁷⁹. Um ein geeignetes alternatives Behandlungsangebot für unresektable IHC-Patienten machen zu können müssen weitere Studien abgewartet werden. Die beste Palliation kann durch die endoskopische oder perkutane Einlage von Stents erreicht werden.

5.3 Rezidiv- und Überlebenszahlen

Die meisten Rezidive (89%) treten intrahepatisch auf und die Prognose nach Auftreten eines Rezidivs ist äußerst schlecht. In den Untersuchungen von Weber et al. betrug die Rezidivrate 61% (20/31) innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von median 12,4 Monate nach Vornahme der Resektion. Die Rezidivlokalisationen waren

die Leber (14), das Retroperitoneum einschließlich Lymphknoten (4), die Lunge (4) und Metastasen in den Knochen (2) ²⁶⁴.

Sahib et al. konnten anhand der Daten eines USA-weiten Registers mit 2864 IHC-Patienten die Überlebensraten nach Resektion darstellen. Die 1-Jahresüberlebensrate hat sich von 1975 bis 1999 von 16,4% auf 27,6% verbessert. Allerdings konnten bei der 5-Jahresüberlebensrate keine signifikanten Veränderungen erreicht werden. Diese lag konstant unter 5% ²⁵⁰.

Die letzten Jahre hat sich die 5-Jahresüberlebensrate bei IHC-Patienten mit kurativer Intention verbessert und liegt nun bei 22-36% ^{260,262}. Ein krankheitsfreies Langzeitüberleben bleibt allerdings weiterhin die Ausnahme. Paik et al. berichten über eine rezidivfreies 5-Jahresüberleben von 2,1% der Patienten ²⁷⁶. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse verschiedener Studien (Tabelle 19):

Autor		Anzahl d. Patienten	Überlebensrate [%]	3 Jahre	5 Jahre	Medianes Überleben [Monate]
			1 Jahr			
Chu et al.	(280)	39	57	23	15	12
Chou et al.	(281)	23	44	19	-	8
Inoue et al.	(274)	52	63	36	36	18
Kawarada et al.	(283)	37	54	34	23	31
Lieser et al.	(267)	28	85	60	-	-
Ohtsuka et al.	(252)	48	62	38	23	-
Weimann et al.	(282)	95	64	31	21	17
Unsere Daten		30	76	35	-	28

Tabelle 19: Literaturübersicht IHC

C) Seltene primäre maligne Lebertumore

Der letzte Teil der Arbeit gibt einen Überblick über die seltenen primär malignen Lebertumoren. Hertl et al. berichten im Rahmen eines Review über die Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten der Leber (Tabelle 20) ²⁰.

Adults	Incidence (per 100,000)
Hepatocellular cancer	2.1 (80 in China)
Fibrolamellar cancer	<1.0
Cholangiocellular cancer	2.5
Gallbladder cancer	1.2
Epitheloid hemangioendothelioma	<0.1
Angiosarcoma	<0.1
Fibrosarcoma	<0.1
Leiomyosarcoma	<0.1
Malignant Schwannoma	<0.1

Children	Incidence (per million)
Hepatocellular cancer	0.2
Hepatoblastoma	1.5
Rhabdomyosarcoma	<0.1
Embryonal sarcoma	<0.1

Tabelle 20: Häufigkeit Lebertumore

1. Fibrolamelläres Hepatozelluläres Karzinom

Das Fibrolamelläre Hepatozelluläre Karzinom (fHcc) wurde erstmals 1959 von Edmonson als ein Subtyp des Hcc beschrieben ²⁸⁴. Die Abgrenzung zum Hcc wird pathologisch erbracht. Insgesamt handelt es sich in ca. einem Prozent aller primären hepatischen Malignome um ein fHcc. Das typische Manifestationsalter liegt in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter (< 35 Jahre) ²⁸⁵. Eisera et al. konnten zeigen, dass bei 7896 Hcc-Patienten der Anteil der fHcc-Fälle bei 68 lag (0,86%). Allerdings konnten die Autoren in einer Untergruppenanalyse nachweisen, dass bei den Patienten unter 40 Jahren der fHcc-Anteil 13% betrug ²⁸⁶. Ein bedeutender Unterschied zum Hcc besteht darin, dass das fHcc ohne Zirrhose auftritt. Ähnliche Risikofaktoren, wie sie beim Hcc zu finden sind, können mit einem fHcc nicht in Zu-

sammenhang gebracht werden. Gesicherte Risikofaktoren für ein fHcc sind nicht bekannt. Die klinische Symptomatik entspricht der des Hcc.

Die Prognose des fHcc im Vergleich zum klassischen Hcc wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren berichten, dass die Prognose des fHcc besser als die des Hcc ist ^{287,288}. ElSerag beispielsweise behaupten, dass die 5-Jahresüberlebesrate beim fHcc bei 32% liegt und im Vergleich beim Hcc nur 7% beträgt ²⁸⁶. Katzenstein et al. konnten hingegen in ihrer Arbeit keine Überlebensunterschiede zwischen den beiden Tumorentitäten feststellen. Die Autoren haben 10 fHcc-Patienten mit 36 Hcc-Patienten verglichen ²⁸⁸. In unserem Patientenkollektiv fanden sich 5 Patienten mit einem fHcc. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 59 Monate bei einem Hcc verglichen mit 57 Monaten bei einem fHcc. Das fHcc hatte in unserer Untersuchung weder auf die rezidivfreie Zeit noch auf das Gesamtüberleben eine signifikante Auswirkung. Die Literatur zum fHcc besteht meist aus Fallberichten oder Studien mit kleinen Patientenzahlen, sodass Aussagen über Faktoren, die das postoperative Überleben beeinflussen, nur sehr begrenzt möglich sind.

2. Epitheloides Hämangioendotheliom

Diese Tumorform wurde 1982 von Weiss und Enzinger erstmals beschrieben ²⁸⁹. In der Literatur werden Lunge, Knochen, Nieren, Milz und die Leber als Manifestationsorte für das Epitheloide Hämangioendotheliom (EH) genannt. Insgesamt handelt es sich beim EH um einen seltenen Tumor. Eine Inzidenz des EH ist nicht bekannt. Maklout et al. berichten in ihrer Studie, dass bis 1999 > 125 EH-Fälle der Leber publiziert wurden ²⁹⁰. Ursache für das EH ist eine Transformation des Gefäßendothels. In der Histologie wird das EH als eine Mischform zwischen gut differenzierten Hämangiom und Angiosarkom klassifiziert. Zusätzlich wird das EH nach dem Ausbreitungsmuster in eine noduläre oder multizentrische Form eingeteilt. Ishak et al. konnten 1984 in einer ersten Studie über das EH der Leber mit 32 Patienten zeigen, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer (62% vs. 38%) ²⁹¹. Die Klinik des EH ist unspezifisch. Haap et al. berichten im Rahmen eines Fallberichts, dass sich ein EH initial mit den Symptomen einer systemischen Vaskulitis manifestiert. Die Diagnose wurde in dieser Arbeit anhand des radiologischen Befunds (PET) und einer Gewebeprobe gestellt ²⁹².

Weder Strahlen- noch Chemotherapie erbringen beim EH eine Prognoseverbesserung. Zunächst stellt eine Leberresektion die Behandlungsmethode der Wahl dar. Falls aufgrund eines multizentrischen Tumorwachstums keine Resektion durchgeführt werden kann, kann eine Lebertransplantation diskutiert werden. Die postoperative Prognose des EH ist schwer einzuschätzen. Penn et al. berichteten über eine 5-Jahresüberlebensrate von 43% bei 21 EH-Patienten, die mit einer Lebertransplantation behandelt wurden²⁹³. Andere Autoren hingegen publizierten Fälle von EH-Patienten mit einem Langzeitüberleben (5-28 Jahre) nach Resektion oder Transplantation²⁹². Ebenso berichteten Maklouf et al. in ihrer Arbeit über ein postoperatives Überleben zwischen 5 Monaten und 28 Jahren nach kurativer Resektion. Die Autoren berichten weiter, dass von den 60 resezierten Patienten 43% länger als 5 Jahre überlebten²⁹⁰. Die Prognose ist beim EH insgesamt deutlich besser als die des Angiosarkoms.

3. Angiosarkom

Das Angiosarkom (AS) entsteht wie das HE ebenfalls aus dem Gefäßendothel. Das AS wächst aber weitaus aggressiver als das HE. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (4:1). Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen 60 und 70 Jahren. Der Hauptmetastasierungsort ist die Lunge, gefolgt von der Milz und ossären Lokalisationen²⁹⁴.

Als Risikofaktoren für ein Angiosarkom gelten Expositionen gegenüber Thorotrast, Arsen oder Vinyl-Chlorid²⁹⁵. Die Diagnose dieses seltenen Tumors gestaltet sich besonders schwierig, falls eine Exposition zu den genannten Risikofaktoren fehlt. Eine Biopsie bei einem AS häufig erbringt häufig keine hilfreichen Informationen. Die Abgrenzung des Angiosarkoms zu anderen Tumorentitäten kann durch die Bildgebung CT, MRI versucht werden. Maluf et al. empfehlen ein offenes Vorgehen zur Gewinnung von suspektem Gewebe²⁹⁶. Falls möglich soll eine komplette Resektion angestrebt werden. Die Prognose ist schlecht. Locker et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass das mittlere Überleben bei 70 AS-Patienten 5,5 Monate betrug²⁹⁷.

Eine Lebertransplantation wird infolge der hohen Rezidivrate und dem schlechten postoperativen Überleben nicht durchgeführt. In einem Fallbericht von Maluf et al. wurden bei einem AS-Patient eine Lebertransplantation durchgeführt. Der 61-jährige

Patient hatte eine kryptogene Zirrhose und einen präoperativen AFP-Wert im Normbereich. Mehrere Biopsien sowie ein MRI erbrachten präoperativ keine Diagnose. Die Diagnose AS konnte erst postoperativ anhand der explantierten Leber gestellt werden. Bei dem Patienten wurden im Nachbeobachtungszeitraum 8 Monate nach Transplantation multiple Knochenmetastasen diagnostiziert. Der Patient war 1 Jahr postoperativ noch am Leben. Die Autoren haben zusätzlich in einer Literaturrecherche das mittlere Überleben von 7 AS-Patienten ausgewertet, die seit 1987 mit einer Lebertransplantation therapiert wurden. Das mittlere postoperative Überleben bei diesen Patienten lag nur bei 262 Tagen (+/-146 Tagen) ²⁹⁶.

4. Fibrosarkom

Ein primäres Fibrosarkom der Leber ist extrem selten. Die Diagnose basiert auf der Histologie mit immunhistologischen Zusatzinformationen. Eine Positivität bezüglich Vimentin-Antikörpern ist dabei wegweisend. In der Literatur wird die Möglichkeit einer Transformation eines primär benignen Fibroms in ein Fibrosarkom beschrieben. Die Prognose ist schlecht. Das mittlere Überleben nach Diagnosestellung beträgt 3-12 Monate ²⁹⁸.

5. Leiomyosarkom

Das Leiomyosarkom (LS) ist ein sehr seltener primärer Lebertumor. Bis 1996 wurden in der Literatur nur 17 Fälle eines primär hepatischen LS beschrieben. Infolgedessen muss zunächst ein Primärtumor anderen Ortes ausgeschlossen werden. Das LS ist ein maligner mesenchymaler Tumor. In der Leber entsteht das LS aus den glatten Muskelzellen der Lebervenen und Gallengänge. Die Differenzialdiagnose zwischen einem benignen Leiomyom und einem malignen LS wird anhand der Anzahl der Mitosen (pro Gesichtsfeld) gestellt. Das LS ist häufiger bei Patienten mit einer Immunsuppression zu finden. Bei den wenigen Fallberichten von LS-Patienten sind häufig metachron oder synchrone maligne Begleiterkrankungen aufgetreten. Ferozzi et al. berichten beispielsweise über einen LS-Patienten, der gleichzeitig an einem Morbus Hodgkin erkrankt war ²⁹⁹. Weitere LS-Fälle wurden zusammen mit einer EBV-Infektion oder bei AIDS-Patienten beobachtet ³⁰⁰. Das LS tritt 10-mal häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Die Metastasierung erfolgt primär hämatogen in

die Lunge, aber auch Lymphknoten- und Peritonealmetastasen werden beschrieben. Die Prognose ist schlecht.

6. Malignes Schwannom

Schwannome sind Tumore der Schwann-Zellen und gehören dadurch zu den neurogenen mesenchymalen Tumoren. Schwannome haben ihren Hauptmanifestationsort am Körperstamm und im Bereich der Extremitäten. Intraabdominell und retroabdominell treten sie nach der einzigen großen Sammelstatistik von Gosh et al. in knapp 15% der Fälle auf³⁰¹. Am häufigsten sind intraabdominelle Schwannome im Bereich des Magens lokalisiert (70-90%). Häufig gehen intraabdominelle Schwannome mit dem Morbus Recklinghausen einher. Maligne intraabdominelle Schwannome im Rahmen des Morbus Recklinghausen sind prognostisch deutlich ungünstiger zu bewerten (5-JÜR 15-30%) als solitär maligne Schwannome ohne Morbus Recklinghausen (5-JÜR 50%). Das Verhältnis von malignen zu benignen Schwannomen geben Dette et al. mithilfe einer Literaturlauswertung mit 9 malignen zu 39 benignen Tumorfällen an. Die Diagnose wird histologisch gestellt³⁰².

Primär in der Leber auftretende maligne Schwannome sind äußerst selten. Morikawa konnten im Rahmen eines Review 1995 nur über 4 Fälle von primär malignen Schwannomen der Leber berichten, die in der Literatur zu finden waren³⁰³. Eine chirurgische Behandlung ist infolge der Seltenheit und Schwierigkeit der Diagnose nur theoretisch möglich. Radio- und Chemotherapie gelten als äußerst fragwürdig.

7. Hepatoblastom

Das Hepatoblastom (HB) ist ein seltener Tumor (0,5-1,5/1000000/Jahr), der hauptsächlich bei Kleinkindern zu finden ist. Bei ungefähr 75% der primären Lebertumore in der Kindheit wird ein HB diagnostiziert. An zweiter Stelle der malignen Lebertumoren in der Pädiatrie folgt das Hcc mit 25-30%, gefolgt von den undifferenzierten Sarkomen mit 5-7% und schließlich in 3-5% andere Tumoren³⁰⁴. Männliche Patienten jünger als 3 Jahre sind am häufigsten von einem HB betroffen. Die Diagnose wird meist erst spät gestellt. Klinisch ist dann häufig ein palpabler Abdominaltumor zu finden. Shukla et al. berichtet, dass bei 88% ihrer Patienten ein Abdominaltumor zu tasten war³⁰⁵. Bei den HB-Patienten sind häufig die Thrombozyten

und der AFP-Wert erhöht. In der Literatur wird in 70-97% der Fälle über einen AFP-Wert über dem Normbereich berichtet.

Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich 50% der HB-Patienten aufgrund der intrahepatischen Tumorausdehnung in einem unresektablen Zustand. Das Hepatoblastom zeigt allerdings im Vergleich zum Hcc ein deutlich besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie. Demzufolge kann eine neoadjuvante Chemotherapie (Cisplatin, Doxorubicin) die Tumorgöße deutlich reduzieren. Durch eine Chemotherapie können noch 50% der primär unresektablen Patienten einer Resektion zugeführt werden. Mit anderen Worten können ungefähr 75% der HB-Patienten mit einer Leberresektion therapiert werden ³⁰⁶.

Die Einteilung des HB erfolgt nach der „pretreatment extent of disease“ (PRETEXT)-Klassifikation in 4 Tumorstadien. Diese Klassifikation wurde von der „International Society of Pediatric Oncology“ (SIOP) festgelegt ³⁰⁶. Im Rahmen eines Review empfehlen Otte et al. Hepatoblastom-Patienten im Stadium 1 und 2 mit einer kombinierten Therapie aus Chemotherapie und anschließender Resektion zu behandeln. Befinden sich die HB-Patienten bei Diagnosestellung in den Stadien 3 und 4 soll eine Lebertransplantation durchgeführt werden ³⁰⁷.

Durch die Kombination von Chemotherapie und Resektion liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 70-80%. Schnater et al. untersuchten in ihrer Studie mit 115 HB-Patienten das postoperative Überleben nach Resektion. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 85% und die Rezidivfreiheit lag 5 Jahre postoperativ bei 75% ³⁰⁶. Otte et al. berichten im Rahmen eines Review, dass bei 106 HB-Patienten, die mit einer Lebertransplantation behandelt wurden die 6-Jahresüberlebensrate 82% betrug ³⁰⁷.

8. Rhabdomyosarkom

Diese Tumorentität mit primärer Manifestation in der Leber ist extrem selten. Die Diagnose wird histologisch gestellt und die Prognose ist schlecht ³⁰⁸.

Beim Rhabdomyosarkom können wir an unserem Institut einen Fallbericht aufweisen: Bei einem 45-jährigen Mann wurde am 05.03.1996 nach explorativer Laparotomie die Diagnose Rhabdomyosarkom gestellt. Der Patient hatte keine zugrunde liegende Lebererkrankung und befand sich in einem guten Allgemeinzustand (ASA2). Erstmalig wurde der Patient am 18.04.1996 und nach Rezidiv ein zweites Mal am

12.12.1997 operiert. Es handelte sich jeweils um R0-Resektionen. Nachdem sich am 15.05.1998 erneut eine intrahepatische Tumormanifestation zeigte, wurde der Patient zur Lebertransplantation angemeldet und folglich wurde am 17.10.1998 eine Lebertransplantation durchgeführt. Dies erbrachte jedoch nicht die erhoffte Tumorkuration, da sich nach zweijähriger Rekonvaleszenz ein fulminantes Tumorrezidiv mit intra- und extrahepatischen Metastasen entwickelte, an dem der Patient letztendlich am 03.12.2001 verstarb.

9. Embryonales Sarkom

Stocker et al. haben das embryonale Sarkom (ES) im Jahr 1978 erstmalig beschrieben³⁰⁹. Dieser Tumor besteht aus Spindelzellen mit myxoidem Stroma und hat eine unspezifische sarkomatöse Differenzierung. Das ES ist ein seltener Tumor der hauptsächlich bei pädiatrischen Patienten zu finden ist, obwohl auch Einzelfälle von ES bei Erwachsenen aufgetreten sind. Bis 2008 wurden in der Literatur ungefähr 150 ES-Fälle der Leber publiziert. Das ES ist der dritthäufigste maligne Lebertumor bei Kindern. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 6 und 10 Jahren. Männliche Patienten sind etwas häufiger betroffen als weibliche Patienten (1/0,65). Die Klinik präsentiert sich mit Schmerzen im rechten Oberbauch, Fieber und Gewichtsverlust. Das Labor zeigt keine spezifischen Auffälligkeiten. Typischerweise ist der Tumor bei Diagnosestellung durch die Bildgebung groß. Buetow et al. berichten von einem Tumordurchmesser bis zu 30 cm³¹⁰.

Obwohl es kein standardisiertes Behandlungsregime für das ES gibt, deuten die publizierten Ergebnisse darauf hin, dass die Resektion in Verbindung mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie (Ifosfamid und/oder Doxorubicin) die besten Ergebnisse liefert.

In der ersten ES-Studie stellten Stocker et al. fest, dass das mittlere Überleben bei 31 ES-Patienten unter einem Jahr lag³⁰⁹. Durch verbesserte Diagnose- und Operationstechniken konnten Walker et al. im Jahr 1992 beweisen, dass das mittlere rezidivfreie Überleben auf 37,5 Monate gesteigert werden konnte. Die Autoren berichteten weiter, dass 2 ES-Patienten länger als 5 Jahre nach Resektion und Chemotherapie krankheitsfrei überlebt haben³¹¹. Webber et al. konnten ebenfalls bei 4 ES-Patienten, die mit einer Resektion und einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, bis

zum Ende des Nachbeobachtungszeitraum keine Rezidive feststellen. Das krankheitsfreie Überleben lag zwischen 19 und 150 Monaten³¹².

D) Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der chirurgischen Behandlung der primären Lebermalignome.

Die Inzidenz des Hcc hat in den letzten Jahren besonders in Nordamerika und Europa deutlich zugenommen. Eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die Therapie liegt in der frühen Diagnosestellung. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose, dem größten Risikofaktor für ein Hcc ist im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung eine halbjährige Sonographie der Leber sowie die Kontrolle des α -Fetoproteins zu empfehlen. Eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Prognose spielt die Leberchirurgie, da nur eine chirurgische Behandlung die Aussicht auf eine Kuration der Erkrankung bietet.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Übersicht über die malignen Lebertumore mit den möglichen Behandlungsmöglichkeiten zu geben und anhand der eigenen Daten (Hcc, Ccc) an einem spezialisierten Zentrum mit hohem Operationsvolumen die Prognosefaktoren für das postoperative Überleben zu diskutieren. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Indikationsstellung zwischen Leberresektion und Lebertransplantation für Hcc-Patienten gelegt. Exemplarisch wurden die Daten von 19 Lebertransplantationen bei Patienten mit Hcc analysiert.

Goldstandard der Behandlung von Hcc-Patienten mit guter Leberfunktion bleibt die Leberresektion. In unserer Studie wurden 100 Leberresektionen bei 93 Hcc-Patienten durchgeführt. Es wurden nur die elektiven Eingriffe analysiert. Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 60,5 Monaten und die 5-Jahresüberlebensrate betrug 52%. In der multivariaten Analyse konnten eine Ek-Gabe, der Differenzierungsgrad und der Zeitpunkt des Rezidivs als Faktoren ermittelt werden, die einen negativen Einfluss auf die postoperative Prognose hatten.

Bei den 19 Lebertransplantationen für Hcc-Patienten ereignete sich bei 2 der 16 zur Verfügung stehenden Patienten ein Rezidiv der Tumorerkrankung. Ein Patient verstarb am Rezidiv und 3 Patienten verstarben an nicht Tumor assoziierten Ursachen.

Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass Hcc-Patienten mit guter Leberfunktion (Child A) und resektablen Befunden mit einer Resektion versorgt werden

sollen. Hcc-Patienten mit unresektablen Tumoren oder schlechter Leberfunktion können im Rahmen der Milan-Kriterien mit einer Lebertransplantation behandelt werden. Für die Patienten, welche die Transplantationskriterien überschreiten stehen alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die zunehmend bessere - allerdings palliative - Ergebnisse liefern.

Anhand unserer Ergebnisse kann Hcc-Patienten, die 12 Monate nach Resektion rezidivfrei geblieben sind, eine deutlich bessere Prognose bescheinigt werden. Daneben gehört eine intraoperative Ek-Gabe zu den entscheidenden Prognoseparametern, die durch den Chirurgen durch die intraoperative Hämostase beeinflusst werden können. Als Folge der zunehmenden Inzidenz der primären Lebermalignome hat das chirurgische Vorgehen im Hinblick auf die Prognose eine herausragende Bedeutung. Die in der Arbeit ermittelten Daten können hierzu einen wichtigen Beitrag leisten.

Neben den Hcc-Patienten wurden bei 30 Ccc-Patienten 32 Leberresektionen durchgeführt. Das mittlere postoperative Überleben betrug 27,8 Monate und es konnte eine 4-Jahresüberlebensrate von 27% erreicht werden. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass ein positiver Lymphknotenstatus sowie eine intraoperative Tumoreröffnung mit einer negativen postoperativen Prognose verbunden waren. In der Literatur stellt das infiltrierende Wachstumsmuster des Ccc ein besonderes Problem dar, sodass in der Folge intraoperative Resektionsraten von nur 60-90% erreicht werden können. An unserem Institut konnte bei 84% der Resektionen eine R0-Resektion erreicht werden. Nur eine komplette Tumorentfernung ermöglicht die Aussicht auf eine gute Prognose. Auch anhand unserer Daten zeigt sich, dass den Ccc-Patienten mit Lymphknotenbefall eine schlechte Prognose unterbreitet werden muss.

In Zusammenschau ist die Resektionsrate beim Hcc die letzten Jahre gestiegen, wobei immer eine R0-Resektion anzustreben ist. An unserem Institut beträgt momentan die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren 50%. Das Ccc hat eine schlechte Prognose insbesondere bei positivem Lymphknotenstatus. Die Lebertransplantation bleibt eine Option bei Hcc-Patienten mit nicht resektablen Befunden innerhalb der Milan-Kriterien.

E) Literaturverzeichnis

1. Greenlee, R.T., et al., Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin, 2001. 51(1): p. 15-36.
2. Llovet, J.M. and M. Sala, Non-surgical therapies of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005. 17(5): p. 505-13.
3. McGlynn, K.A. and W.T. London, Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. 19(1): p. 3-23.
4. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2003. 362(9399): p. 1907-17.
5. Rabe, C., et al., Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol, 2001. 7(2): p. 208-15.
6. Marrero, J.A., et al., Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology, 2005. 41(4): p. 707-16.
7. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005. 17(5): p. 485-9.
8. Matsumoto, Y., et al., Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: diagnosis and clinical significance. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001. 8(5): p. 435-40.
9. Erhardt, A., Hepatocelluläres Karzinom. Dtsch Med Wochenschr, 2002. 127: p. 2665-2668.
10. Okuda, K., Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. J Gastroenterol Hepatol, 2002. 17(4): p. 401-5.
11. Feo, F., et al., Hepatocellular carcinoma as a complex polygenic disease. Interpretive analysis of recent developments on genetic predisposition. Biochim Biophys Acta, 2006. 1765(2): p. 126-47.
12. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2005. 42(5): p. 1208-36.
13. Wang, X.W., et al., Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. Toxicology, 2002. 181-182: p. 43-7.
14. Blum, H.E., Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. World J Gastroenterol, 2005. 11(47): p. 7391-400.

15. Danta, M., E. Barnes, and G. Dusheiko, The surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005. 17(5): p. 491-6.
16. Hanazaki, K., et al., Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2000. 191(4): p. 381-8.
17. Laurent, C., et al., Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*, 2005. 201(5): p. 656-62.
18. Sherman, M., Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis*, 2005. 25(2): p. 143-54.
19. Wiese, M., et al., Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*, 2000. 32(1): p. 91-6.
20. Hertl, M. and A.B. Cosimi, Liver transplantation for malignancy. *Oncologist*, 2005. 10(4): p. 269-81.
21. Gruyter, d., *Klinisches Wörterbuch. Pschyrembel*, 2002.
22. Schoniger-Hekele, M., et al., Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*, 2001. 48(1): p. 103-9.
23. Okuda, K., Clinicopathologic characteristics of small hepatocellular carcinoma (HCC) an recurrent tumors. A special reference to multicentric carcinogenesis of HCC. *Int Hepatol Comun*, 1993. 1: p. 65-71.
24. Bressac, B., et al., Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*, 1991. 350(6317): p. 429-31.
25. Hsu, I.C., et al., Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*, 1991. 350(6317): p. 427-8.
26. Spangenberg, H.C., Hepatozelluläres Karzinom. *Internist*, 2004. 45: p. 777-785.
27. Bruix, J., et al., Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001. 35(3): p. 421-30.
28. Caldwell, S.H., et al., Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S97-103.
29. Gonzalez, L., et al., Obesity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic patient. *Semin Liver Dis*, 2004. 24(4): p. 415-9.

30. Smith, E.H., Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology*, 1991. 178(1): p. 253-8.
31. Horigome, H., et al., Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma: comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 14(6): p. 559-65.
32. Frazer, C., Imaging of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 14(8): p. 750-6.
33. Tang, Z.Y., Hepatocellular carcinoma surgery--review of the past and prospects for the 21st century. *J Surg Oncol*, 2005. 91(2): p. 95-6.
34. Tatarinov, Y.S., The past and the future for cancer testing by alpha-fetoprotein. A review. *J Nucl Med Allied Sci*, 1989. 33(3 Suppl): p. 5-11.
35. Jaeck, D., et al., Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl*, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S58-63.
36. Ramsey, D.E. and J.F. Geschwind, Chemoembolization of hepatocellular carcinoma--what to tell the skeptics: review and meta-analysis. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2002. 5(3): p. 122-6.
37. Couinand, Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees, techniques qui en deroule. *J Chir*, 1954. 70: p. 933-966.
38. Langenbuch, C., Ein Fall von Resection eines linksseitigen Schnürlappens der Leber. *Berl Klin Wochenschr*, 1888. 25: p. 37-38.
39. Pringle, J., Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*, 1908. 48: p. 531-549.
40. Wikipedia, New classification of physical status. *Anesthesiology*, 1963. 24: p. 111.
41. Vetto, J.T., et al., Morbidity and mortality of hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 1990. 33(5): p. 408-13.
42. Edmondson, H.A. and P.E. Steiner, Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*, 1954. 7(3): p. 462-503.
43. Wittekind, C., [Pitfalls in the classification of liver tumors]. *Pathologe*, 2006. 27(4): p. 289-93.
44. Zangos, S., et al., [Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: technique, indications, results]. *Radiologe*, 2001. 41(10): p. 906-14.

45. Penn, I., Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*, 1991. 110(4): p. 726-34; discussion 734-5.
46. Ringe, B., et al., Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg*, 1991. 15(2): p. 270-85.
47. MacIntosh, E.L. and G.Y. Minuk, Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*, 1992. 174(3): p. 245-54.
48. Iwatsuki, S., et al., Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 1991. 214(3): p. 221-8; discussion 228-9.
49. Figueras, J., et al., Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology*, 1997. 25(6): p. 1485-9.
50. Romani, F., et al., The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg*, 1994. 178(4): p. 379-84.
51. Bismuth, H., et al., Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*, 1993. 218(2): p. 145-51.
52. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 693-9.
53. Herrero, J.I., et al., Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2001. 7(7): p. 631-6.
54. McPeake, J.R., et al., Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome. *J Hepatol*, 1993. 18(2): p. 226-34.
55. Yao, F.Y., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001. 33(6): p. 1394-403.
56. Roayaie, S., et al., Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol*, 2000. 7(10): p. 764-70.
57. Duffy, J.P., et al., Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg*, 2007. 246(3): p. 502-9; discussion 509-11.

58. Decaens, T., et al., Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl*, 2006. 12(12): p. 1761-9.
59. Herrero, J.I., et al., Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl*, 2008. 14(3): p. 272-8.
60. Marsh, J.W. and I. Dvorchik, Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transpl*, 2003. 9(7): p. 693-6.
61. Sarpel, U. and M. Schwartz, Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2007. 37 Suppl 2: p. S264-6.
62. Wiesner, R.H., R.B. Freeman, and D.C. Mulligan, Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology*, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S261-7.
63. Keeffe, E.B., Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1998. 4(5 Suppl 1): p. S108-14.
64. Wiesner, R.H., et al., MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*, 2001. 7(7): p. 567-80.
65. Freeman, R.B., Jr., MELD/PELD: one year later. *Transplant Proc*, 2003. 35(7): p. 2425-7.
66. Freeman, R.B., Jr., et al., The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*, 2002. 8(9): p. 851-8.
67. Bolondi, L., et al., Review article: liver transplantation for HCC. Treatment options on the waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17 Suppl 2: p. 145-50.
68. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, 1999. 30(6): p. 1434-40.
69. Yao, F.Y., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*, 2002. 8(10): p. 873-83.
70. Yao, F.Y., et al., A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl*, 2003. 9(7): p. 684-92.

71. Malinchoc, M., et al., A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 2000. 31(4): p. 864-71.
72. Kamath, P.S. and W.R. Kim, The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007. 45(3): p. 797-805.
73. Huo, T.I., S.D. Lee, and H.C. Lin, Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int*, 2008. 28(5): p. 606-13.
74. Hampel, H., et al., Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(7): p. 2206-10.
75. Huo, T.I., et al., Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(9): p. 999-1007.
76. Schepke, M., et al., Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int*, 2006. 26(7): p. 834-9.
77. Ioannou, G.N., J.D. Perkins, and R.L. Carithers, Jr., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*, 2008. 134(5): p. 1342-51.
78. Biggins, S.W. and K. Bambha, MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis*, 2006. 26(3): p. 211-20.
79. Brown, R.S., Jr. and J.R. Lake, The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*, 2005. 5(2): p. 203-4.
80. Bambha, K., et al., Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant*, 2004. 4(11): p. 1798-804.
81. Barbara, L., et al., Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*, 1992. 16(1): p. 132-7.
82. Cheng, S.J., R.B. Freeman, Jr., and J.B. Wong, Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2002. 8(4): p. 323-8.

83. Piscaglia, F., et al., A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl*, 2007. 13(6): p. 857-66.
84. Moreno Planas, J.M., et al., Efficacy of hepatocellular carcinoma locoregional therapies on patients waiting for liver transplantation. *Transplant Proc*, 2005. 37(3): p. 1484-5.
85. Taketomi, A., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008. 15(2): p. 124-30.
86. Lu, D.S., et al., Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology*, 2005. 41(5): p. 1130-7.
87. Mazzaferro, V., et al., Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*, 2004. 240(5): p. 900-9.
88. Llovet, J.M., et al., Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: not yet there. *Semin Liver Dis*, 2006. 26(3): p. 248-53.
89. Yao, F.Y., Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: down-staging with a view to liver transplantation--yes. *Semin Liver Dis*, 2006. 26(3): p. 239-47.
90. Schwartz, M., S. Roayaie, and P. Uva, Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007. 7(8): p. 1875-81.
91. Jung, G.E., et al., [Model for end-stage liver disease : New basis of allocation for liver transplantations.]. *Chirurg*, 2008. 79(2): p. 157-63.
92. Margarit, C., et al., Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005. 11(10): p. 1242-51.
93. Fujio, N., et al., Results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma with severe cirrhosis of the liver. *World J Surg*, 1989. 13(2): p. 211-7.
94. Nagasue, N., et al., Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg*, 1993. 217(4): p. 375-84.
95. Poon, R.T., et al., Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol*, 2001. 19(12): p. 3037-44.

96. Yamanaka, N., et al., Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer*, 1990. 65(5): p. 1104-10.
97. Lau, H., et al., Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer*, 1998. 83(11): p. 2302-11.
98. Liau, K.H., et al., Outcome of partial hepatectomy for large (> 10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2005. 104(9): p. 1948-55.
99. Calvet, X., et al., Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology*, 1990. 12(4 Pt 1): p. 753-60.
100. Belghiti, J., et al., Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg*, 1991. 214(2): p. 114-7.
101. Ko, S., et al., Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Result of multivariate analysis. *Ann Surg*, 1996. 224(5): p. 591-5.
102. Kosuge, T., et al., Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatology*, 1993. 40(4): p. 328-32.
103. Tsuzuki, T., et al., Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 1990. 107(5): p. 511-20.
104. Poon, R.T., S.T. Fan, and J. Wong, Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg*, 2002. 194(5): p. 592-602.
105. Cha, C., et al., Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2003. 197(5): p. 753-8.
106. Tsai, T.J., et al., Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 2000. 127(6): p. 603-8.
107. Sumie, S., et al., Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(5): p. 1375-82.
108. Kondo, K., et al., Risk factors for early death after liver resection in patients with solitary hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005. 12(5): p. 399-404.

109. Sasaki, Y., et al., Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 1992. 112(3): p. 515-21.
110. Regimbeau, J.M., et al., Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *J Surg Oncol*, 2004. 85(1): p. 36-41.
111. Ercolani, G., et al., Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg*, 2003. 237(4): p. 536-43.
112. Hubert, C., et al., Prognostic risk factors of survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2007. 44(7): p. 1791-7.
113. Wayne, J.D., et al., Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg*, 2002. 235(5): p. 722-30; discussion 730-1.
114. Pawlik, T.M., N.F. Esnaola, and J.N. Vauthey, Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: similar long-term results despite geographic variations. *Liver Transpl*, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S74-80.
115. Esnaola, N.F., et al., Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(2): p. 224-32; discussion 232.
116. Chapel, F., et al., Needle biopsy of hepatocellular carcinoma: assessment of prognostic contribution of histologic parameters including proliferating cell nuclear antigen labeling and correlations with clinical outcomes. *Group d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire. Cancer*, 1996. 77(5): p. 864-71.
117. Takayama, T., et al., Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*, 1998. 28(5): p. 1241-6.
118. Poon, R.T., et al., Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2000. 89(3): p. 500-7
119. Shah, S.A., et al., Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *J Am Coll Surg*, 2006. 202(2): p. 275-83
120. Ikeda, Y., et al., Early recurrence after surgery of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1995. 21(5): p. 469-72.

121. Nagao, T., et al., Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 1990. 211(1): p. 28-33.
122. Shirabe, K., et al., Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Hepatology*, 1991. 14(5): p. 802-5.
123. Chen, W.T., et al., Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol*, 2004. 30(4): p. 414-20.
124. Lai, C.L., et al., Subclinical hepatocellular carcinoma in Hong Kong Chinese. *Oncology*, 1992. 49(5): p. 347-53.
125. Ozawa, K., et al., Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am J Surg*, 1991. 161(6): p. 677-82.
126. Yamasaki, S., M. Makuuchi, and H. Hasegawa, Results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma at the National Cancer Center Hospital. *HPB Surg*, 1991. 3(4): p. 235-49.
127. Sakon, M., et al., Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma: analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg*, 2000. 135(12): p. 1456-9.
128. Vauthey, J.N., et al., Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*, 1995. 169(1): p. 28-34; discussion 34-5.
129. Oka, H., et al., Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1990. 12(4 Pt 1): p. 680-7.
130. Yamamoto, J., et al., Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg*, 1996. 83(9): p. 1219-22.
131. Shimada, K., et al., A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. *Cancer*, 2005. 104(9): p. 1939-47.
132. Bilimoria, M.M., et al., Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*, 2001. 136(5): p. 528-35.
133. Mima, S., et al., Mass screening for hepatocellular carcinoma: experience in Hokkaido, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 1994. 9(4): p. 361-5.
134. Ikai, I., et al., Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res*, 2004. 28(1): p. 21-29.

135. Ikai, I., et al., Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003. 12(1): p. 65-75, ix.
136. Shimada, M., et al., Surgical treatment strategy for patients with stage IV hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 1996. 119(5): p. 517-22.
137. Llovet, J.M., et al., Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, 1999. 29(1): p. 62-7.
138. Pawlik, T.M., et al., Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery*, 2005. 137(4): p. 403-10.
139. Fong, Y., et al., An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg*, 1999. 229(6): p. 790-9; discussion 799-800.
140. Lise, M., et al., Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: results in a series of 100 Italian patients. *Cancer*, 1998. 82(6): p. 1028-36.
141. Stuart, K.E., A.J. Anand, and R.L. Jenkins, Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*, 1996. 77(11): p. 2217-22.
142. Sugo, H., et al., Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg*, 2003. 27(12): p. 1295-9.
143. Lu, C.D., et al., Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg*, 1999. 23(3): p. 293-300.
144. Okano, A., et al., Diffuse intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2000. 47(35): p. 1356-9.
145. Choi, G.H., et al., Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? *World J Surg*, 2007. 31(12): p. 2370-7.
146. Sasaki, A., et al., Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(7): p. 773-9.
147. Poon, R.T., et al., Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases:

- analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*, 2004. 240(4): p. 698-708; discussion 708-10.
148. Asahara, T., et al., Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 1999. 23(7): p. 676-80.
 149. Yamamoto, J., et al., Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery*, 1994. 115(3): p. 303-9.
 150. Blumberg, N. and J.M. Heal, Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med*, 1994. 118(4): p. 371-9.
 151. Jarnagin, W.R., et al., Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*, 2002. 236(4): p. 397-406; discussion 406-7.
 152. Regimbeau, J.M., et al., Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 2002. 131(3): p. 311-7.
 153. Poon, R.T., et al., Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg*, 2002. 236(5): p. 602-11.
 154. Lai, E.C., et al., The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 1993. 17(6): p. 786-90; discussion 791.
 155. Kojiro, M., The evolution of pathologic features of hepatocellular carcinoma. 2002.
 156. Shi, M., et al., Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*, 2007. 245(1): p. 36-43.
 157. Mullin, E.J., M.S. Metcalfe, and G.J. Maddern, How much liver resection is too much? *Am J Surg*, 2005. 190(1): p. 87-97.
 158. Okada, S., et al., Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1994. 106(6): p. 1618-24.
 159. Giannini, E., et al., Influence of age on clinical presentation, therapeutic options, and prognosis in anti-HCV positive cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Age Ageing*, 2002. 31(6): p. 457-62.
 160. Ng, K.K., et al., Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*, 2005. 12(5): p. 364-73.

161. Collier, J.D., et al., Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Britain in relation to age. *Age Ageing*, 1994. 23(1): p. 22-7.
162. Tsukioka, G., et al., Hepatocellular carcinoma in extremely elderly patients: an analysis of clinical characteristics, prognosis and patient survival. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(1): p. 48-53.
163. Poon, R.T., et al., Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(9): p. 2460-6.
164. Ferrero, A., et al., Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *World J Surg*, 2005. 29(9): p. 1101-5.
165. Shimozawa, N. and K. Hanazaki, Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2004. 198(3): p. 356-65.
166. Wu, F.S., et al., Survival factors after resection of small hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005. 4(3): p. 379-84.
167. Bralet, M.P., et al., Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*, 2000. 32(2): p. 200-4.
168. Cance, W.G., A.K. Stewart, and H.R. Menck, The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: improved survival of surgically resected patients, 1985-1996. *Cancer*, 2000. 88(4): p. 912-20.
169. Belghiti, J., et al., Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*, 2002. 49(43): p. 41-6.
170. Poon, R.T., et al., Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg*, 2001. 234(1): p. 63-70.
171. Hanazaki, K., et al., Risk factors of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2005. 52(62): p. 580-6.
172. Kakazu, T., et al., Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1993. 40(4): p. 337-41.
173. Shimada, M., et al., Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 1998. 227(1): p. 80-5.
174. Suenaga, M., et al., Repeated hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in eighteen cases. *Surgery*, 1994. 115(4): p. 452-7.

175. Arij, S., et al., Results of surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma; comparison of outcome among patients with multicentric carcinogenesis, intrahepatic metastasis, and extrahepatic recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998. 5(1): p. 86-92.
176. Farges, O., J.M. Regimbeau, and J. Belghiti, Aggressive management of recurrence following surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1998. 45 Suppl 3: p. 1275-80.
177. Minagawa, M., et al., Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2003. 238(5): p. 703-10.
178. Shirabe, K., et al., Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma surviving >10 years after hepatic resection. *Cancer*, 1998. 83(11): p. 2312-6.
179. Busuttil, R.W. and J.A. Goss, Split liver transplantation. *Ann Surg*, 1999. 229(3): p. 313-21.
180. Ghobrial, R.M., et al., Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2002. 8(10): p. 901-9.
181. Egawa, H. and K. Tanaka, Adult living donor liver transplantation using right lobe. *Transplant Proc*, 2002. 34(1): p. 235-6.
182. Fan, S.T., et al., Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg*, 2000. 135(3): p. 336-40.
183. Wen, T.F., et al., Measures for increasing the safety of donors in living donor liver transplantation using right lobe grafts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007. 6(6): p. 590-5.
184. Yu, P.F., J. Wu, and S.S. Zheng, Management of the middle hepatic vein and its tributaries in right lobe living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007. 6(4): p. 358-63.
185. Strong, R.W., et al., Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med*, 1990. 322(21): p. 1505-7.
186. Haberal, M., et al., Living related and cadaver donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 1992. 24(5): p. 1967-9.
187. Lo, C.M., et al., Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg*, 1997. 226(3): p. 261-9; discussion 269-70.
188. Cho, W.H. and Y.S. Kim, Landmarks in clinical transplantation in Korea. *Yonsei Med J*, 2004. 45(6): p. 963-7.

189. The Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan. Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Jpn J Transplant* 2004;39:634-642.
190. Todo, S. and H. Furukawa, Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg*, 2004. 240(3): p. 451-9; discussion 459-61.
191. Russo, M.W., et al., Impact of adult living donor liver transplantation on waiting time survival in candidates listed for liver transplantation. *Am J Transplant*, 2004. 4(3): p. 427-31.
192. Hwang, S., et al., Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl*, 2006. 12(6): p. 920-7.
193. Bramstedt, K.A., Living liver donor mortality: where do we stand? *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(4): p. 755-9.
194. Clavien, P.A., et al., Recent results of elective open cholecystectomy in a North American and a European center. Comparison of complications and risk factors. *Ann Surg*, 1992. 216(6): p. 618-26.
195. Trotter, J.F., et al., Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(10): p. 1485-8.
196. Lo, C.M., et al., The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2004. 10(3): p. 440-7.
197. Fisher, R.A., et al., Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007. 7(6): p. 1601-8.
198. Hwang, S., et al., Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl*, 2005. 11(10): p. 1265-72.
199. Hemming, A.W., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2001. 233(5): p. 652-9
200. Lohe, F., et al., Multifocal manifestation does not affect vascular invasion of hepatocellular carcinoma: implications for patient selection in liver transplantation. *Clin Transplant*, 2007. 21(6): p. 696-701.

201. Jonas, S., et al., Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*, 2001. 33(5): p. 1080-6.
202. Sutcliffe, R., et al., Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Br J Surg*, 2006. 93(1): p. 11-8.
203. Miyamoto, A., et al., Development of a multiple-marker RT-PCR assay for detection of micrometastases of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*, 2000. 45(7): p. 1376-82.
204. Klintmalm, G.B., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg*, 1998. 228(4): p. 479-90.
205. Zavaglia, C., et al., Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(12): p. 2708-16.
206. Benckert, C., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prognostic parameters. *Transplant Proc*, 2005. 37(4): p. 1693-4.
207. Tamura, S., et al., Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg*, 2001. 136(1): p. 25-30; discussion 31
208. Cillo, U., et al., Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2004. 239(2): p. 150-9.
209. Decaens, T., et al., Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2005. 11(7): p. 767-75.
210. Ravaioli, M., et al., Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*, 2004. 78(12): p. 1780-6.
211. Liou, T.C., et al., Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. *J Hepatol*, 1995. 23(5): p. 563-8.
212. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S115-20.
213. Yao, F.Y., et al., The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*, 2005. 5(4 Pt 1): p. 795-804.

214. Bharat, A., et al., Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. *J Am Coll Surg*, 2006. 203(4): p. 411-20.
215. Millonig, G., et al., Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2007. 13(2): p. 272-9.
216. Kim, Y.S., et al., Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: patterns and prognostic factors based on clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 189(2): p. 352-8.
217. Yokoyama, I., et al., Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer*, 1991. 68(10): p. 2095-100.
218. Benckert, C., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prognostic parameters. *Transplant Proc*, 2005. 37(4): p. 1693-4.
219. Lubienski, A., et al., [Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments]. *Radiologe*, 2007. 47(12): p. 1097-106, 1108.
220. Becker, G., et al., Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(39): p. 6104-9.
221. Marelli, L., et al., Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007. 30(1): p. 6-25.
222. Takayasu, K., et al., Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*, 2006. 131(2): p. 461-9.
223. Chen, M.H., et al., Treatment efficacy of radiofrequency ablation of 338 patients with hepatic malignant tumor and the relevant complications. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(40): p. 6395-401.
224. Mulier, S., et al., Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*, 2002. 89(10): p. 1206-22.
225. Livraghi, T., et al., Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 2003. 226(2): p. 441-51.
226. Livraghi, T., et al., Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*, 1999. 210(3): p. 655-61

227. Buscarini, L. and E. Buscarini, Therapy of HCC-radiofrequency ablation. *Hepato-gastroenterology*, 2001. 48(37): p. 15-9.
228. Rossi, S., et al., Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167(3): p. 759-68.
229. Machi, J., R.S. Bueno, and L.L. Wong, Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2005. 29(11): p. 1364-73.
230. Livraghi, T., et al., US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology*, 1986. 161(2): p. 309-12.
231. Shiina, S., et al., Percutaneous ethanol injection therapy for liver tumors. *Eur J Ultrasound*, 2001. 13(2): p. 95-106.
232. Livraghi, T., et al., Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1998. 83(1): p. 48-57.
233. Giorgio, A., et al., Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patients. *Eur J Ultrasound*, 2000. 12(2): p. 145-54.
234. Vilana, R., et al., Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1992. 16(2): p. 353-7.
235. Livraghi, T., Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound*, 2001. 13(2): p. 167-76.
236. Ravikumar, T.S., et al., A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg*, 1991. 126(12): p. 1520-3; discussion 1523-4.
237. Pearson, A.S., et al., Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*, 1999. 178(6): p. 592-9.
238. Seifert, J.K. and D.L. Morris, World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg*, 1999. 23(2): p. 109-13; discussion 113-4.
239. Bown, S.G., Phototherapy in tumors. *World J Surg*, 1983. 7(6): p. 700-9.
240. Vogl, T.J., et al., Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. *Radiology*, 2002. 225(2): p. 367-77.
241. Giorgio, A., et al., Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound*, 2000. 11(3): p. 181-8.

242. Heisterkamp, J., et al., [Treatment of non-resectable liver tumors with percutaneous interstitial laser coagulation while interrupting blood circulation to the liver]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000. 144(32): p. 1542-8.
243. Pacella, C.M., et al., Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology*, 2001. 221(3): p. 712-20.
244. Mathurin, P., et al., Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17(10): p. 1247-61.
245. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.
246. Carlomagno, F., et al., BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(5): p. 326-34.
247. Wilhelm, S.M., et al., BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 2004. 64(19): p. 7099-109.
248. Khan, S.A., et al., Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 2005. 366(9493): p. 1303-14.
249. Endo, I., et al., Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*, 2008. 248(1): p. 84-96.
250. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*, 2004. 24(2): p. 115-25.
251. Liver Cancer Study Group of Japan (2000) Classification of primary liver cancer, 4th edn (in Japanese). Kanehara, Tokyo; pp 20-21
252. Isaji, S., et al., Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1999. 6(2): p. 108-16.
253. Ohtsuka, M., et al., Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg*, 2002. 89(12): p. 1525-31.
254. Patel, T., Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. 3(1): p. 33-42.
255. Kanehara, Classification of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan, 1997. Tokyo(1st Edition).

256. Welzel, T.M., et al., Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer*, 2007. 120(3): p. 638-41.
257. Chen, M.F., Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 14(12): p. 1144-9.
258. Broome, U., et al., Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 1996. 38(4): p. 610-5.
259. Watanapa, P. and W.B. Watanapa, Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg*, 2002. 89(8): p. 962-70.
260. Parkin, D.M., et al., Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer*, 1991. 48(3): p. 323-8.
261. Khan, S.A., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*, 2002. 51 Suppl 6: p. VI1-9.
262. Jarnagin, W.R. and M. Shoup, Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*, 2004. 24(2): p. 189-99.
263. Puhalla, H., et al., Treatment and outcome of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Am J Surg*, 2005. 189(2): p. 173-7.
264. Weber, S.M., et al., Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg*, 2001. 193(4): p. 384-91.
265. Lang, H., Chirurgische Therapie des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms. *Chirurg*, 2006. 77: p. 53-60.
266. Morimoto, Y., et al., Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003. 10(6): p. 432-40.
267. Lieser, M.J., et al., Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998. 5(1): p. 41-7.
268. Lazaridis, K.N. and G.J. Gores, Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 2005. 128(6): p. 1655-67.
269. Kanehara, Classification of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan, 1997. Tokyo(1st Edition).
270. Isa, T., et al., Predictive factors for long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg*, 2001. 181(6): p. 507-11.

271. Konstadoulakis, M.M., et al., Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery*, 2008. 143(3): p. 366-74.
272. Suzuki, S., et al., Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 2002. 26(6): p. 687-93.
273. Schlinkert, R.T., et al., Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical aspects, pathology and treatment. *HPB Surg*, 1992. 5(2): p. 95-101; discussion 101-2.
274. Inoue, K., et al., Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery*, 2000. 127(5): p. 498-505.
275. Tsuji, T., et al., Lymphatic spreading pattern of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*, 2001. 129(4): p. 401-7.
276. Paik, K.Y., et al., What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. 23(5): p. 766-70.
277. Suh, K.S., et al., Clinicopathologic features of the intraductal growth type of peripheral cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2000. 31(1): p. 12-7.
278. Farhat, M.H., et al., Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(20): p. 3224-30.
279. Blechacz, B.R. and G.J. Gores, Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis*, 2008. 12(1): p. 131-50, ix
280. Chu, K.M., et al., Intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 1997. 21(3): p. 301-5; discussion 305-6.
281. Chou, F.F., et al., Surgical treatment of cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1997. 44(15): p. 760-5.
282. Weimann, A., et al., Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2000. 87(9): p. 1182-7.
283. Kawarada, Y., K. Yamagiwa, and B.C. Das, Analysis of the relationships between clinicopathologic factors and survival time in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg*, 2002. 183(6): p. 679-85.
284. Edmondson, H.A., Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *AMA J Dis Child*, 1956. 91(2): p. 168-86.

285. Moreno-Luna, L.E., et al., Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*, 2005. 5: p. 142.
286. El-Serag, H.B. and J.A. Davila, Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*, 2004. 39(3): p. 798-803.
287. Berman, M.A., J.A. Burnham, and D.G. Sheahan, Fibrolamellar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol*, 1988. 19(7): p. 784-94.
288. Katzenstein, H.M., et al., Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer*, 2003. 97(8): p. 2006-12.
289. Weiss, S.W. and F.M. Enzinger, Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*, 1982. 50(5): p. 970-81.
290. Makhlof, H.R., K.G. Ishak, and Z.D. Goodman, Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*, 1999. 85(3): p. 562-82.
291. Ishak, K.G., et al., Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol*, 1984. 15(9): p. 839-52.
292. Haap, M., et al., Disseminated epithelioid hemangioendothelioma mimicking symptoms of systemic vasculitis. *Onkologie*, 2005. 28(8-9): p. 429-32.
293. Penn, I., Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*, 1991. 110(4): p. 726-34; discussion 734-5.
294. Alrenga, D.P., Primary angiosarcoma of the liver. Review article. *Int Surg*, 1975. 60(4): p. 198-203.
295. Levy, D.W., et al., Thorotrast-induced hepatosplenic neoplasia: CT identification. *AJR Am J Roentgenol*, 1986. 146(5): p. 997-1004.
296. Maluf, D., et al., Hepatic angiosarcoma and liver transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc*, 2005. 37(5): p. 2195-9.
297. Locker, G.Y., et al., The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine (Baltimore)*, 1979. 58(1): p. 48-64.
298. Kelle, S., et al., Primary fibrosarcoma of the liver infiltrating the right atrium of the heart. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2005. 21(6): p. 655-8.

299. Ferrozzi, F., et al., Primary liver leiomyosarcoma: CT appearance. *Abdom Imaging*, 1996. 21(2): p. 157-60.
300. Surendrababu, N.R., A. Rao, and R. Samuel, Primary hepatic leiomyosarcoma in an infant. *Pediatr Radiol*, 2006. 36(4): p. 366.
301. Ghosh, B.C., et al., Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. *Cancer*, 1973. 31(1): p. 184-90.
302. Dette, Intraabdominelle Schwannome. *Diagnostik und chirurgische Therapie. Chirurg*, 1997. 68: p. 159-167.
303. Morikawa, Y., et al., Malignant schwannoma of the liver. *Dig Dis Sci*, 1995. 40(6): p. 1279-82.
304. Kalicinski, P., et al., Non-resectable hepatic tumors in children - role of liver transplantation. *Ann Transplant*, 2008. 13(2): p. 37-41.
305. Shukla, P.J., et al., Hepatoblastoma: a single institutional experience of 18 cases. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24(7): p. 799-802.
306. Schnater, J.M., et al., Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer*, 2002. 94(4): p. 1111-20.
307. Otte, J.B., et al., Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2004. 42(1): p. 74-83.
308. Watanabe, A., et al., An adult case with rhabdomyosarcoma of the liver. *Jpn J Med*, 1983. 22(3): p. 240-4.
309. Stocker, J.T. and K.G. Ishak, Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. *Cancer*, 1978. 42(1): p. 336-48.
310. Buetow, P.C., et al., Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology*, 1997. 203(3): p. 779-83.
311. Walker, N.I., et al., Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Pathologic findings and long-term survival after complete surgical resection. *Cancer*, 1992. 69(1): p. 52-9.
312. Webber, E.M., et al., Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: results of clinical management in one center. *J Pediatr Surg*, 1999. 34(11): p. 1641-4.

F) Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz des Hcc weltweit.....	4
Abbildung 2: Entstehung Hcc	5
Abbildung 3: Hcc-Risiko von Patienten mit einer Leberzirrhose in Abhängigkeit von der Ätiologie der Lebererkrankung	7
Abbildung 4: Screening Hcc.....	9
Abbildung 5: Berechnungsformel MELD-Score.....	31
Abbildung 6: Zusammenhang MELD-Score und geschätzter 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung	33
Abbildung 7: Therapeutische Vorgehensweise	38
Abbildung 8: Wachstumsformen IHC	73

G) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child Score.....	6
Tabelle 2: TNM-Klassifikation.....	11
Tabelle 3: ASA Klassifikation.....	14
Tabelle 4: Vetto-Klassifikation.....	15
Tabelle 5: Ergebnisse nach Child.....	17
Tabelle 6: Ergebnisse nach ASA.....	18
Tabelle 7: Durchgeführte Eingriffe.....	18
Tabelle 8: Faktoren rezidivfreies Überleben.....	22
Tabelle 9: Faktoren postoperatives Gesamtüberleben (s. Spalte Signifikanz (p)).....	24
Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse des postoperativen Überlebens.....	25
Tabelle 11: Rezertifizierung MELD.....	32
Tabelle 12: MELD-Score und 3.Monats-Mortalität.....	34
Tabelle 13: Langzeitstudien.....	55
Tabelle 14: TNM-Klassifikation.....	75
Tabelle 15: Ergebnisse nach ASA.....	80
Tabelle 16: Durchgeführte Eingriffe.....	80
Tabelle 17: Faktoren rezidivfreies Überleben.....	83
Tabelle 18: Faktoren postoperatives Gesamtüberleben.....	84
Tabelle 19: Literaturübersicht IHC.....	89
Tabelle 20: Häufigkeit Lebertumore.....	90

H) Lebenslauf

Daten zur Person

Name: Franz Georg Haller
Adresse: Hauptstrasse 59
94146 Herzogsreut
Telefon: 08550/414
Geburtsdatum: 12.01.1981
Geburtsort: Deggendorf
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1987 – 1991 Grundschule Hinterschmiding
1991 – 2000 Gymnasium Freyung

Studium

2001 – 2003 Vorklinischer Studienabschnitt an der Naturwissenschaftlichen Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin der Universität Regensburg
2003 – 2008 Klinischer Studienabschnitt am Klinikum der Universität Regensburg

I) Danksagung

Mein ganz besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Pompiliu Piso für die freundliche Überlassung des Themas, die rege Anteilnahme am Fortgang der Arbeit und die konstruktive Kritik meiner Dissertation.

Ebenso möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Igors Iesalnieks bedanken. Neben der perfekten Betreuung bewundere ich seine Geradlinigkeit und seine Trainer-eigenschaften, indem er mich immer wieder zur richtigen Zeit motiviert hat.

An dieser Stelle danke ich auch meinem Doktoranden-Kollegen und Kameraden Timo Abler; zusammen haben wir es guter Laune geschafft, das Archiv nach den für uns brauchbaren Daten zu zerlegen.

Außerdem danke ich meinem Vater Franz Haller, meiner Schwester Gundi und meiner Freundin Sara, die mir stets den Rücken gestärkt haben und immer wieder geholfen haben, nicht locker zu lassen, sowie meinem Freund Sam für seine Unterstützung am Telefon und meinem Cousin Ludwig für seine unermüdliche Hilfe bei der Formatierung.

Danke.