

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**LANGZEITVERLAUF NACH
LEBERTRANSPLANTATION BEI PATIENTEN MIT
HEPATOZELLULÄREM KARZINOM**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Stefan Niederauer

2017

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Epidemiologie und Ätiologie | 5 |
| 1.2 Klinik und Diagnostik | 8 |
| 1.3 Therapie | 10 |
| 1.3.1 Therapieauswahlkriterien..... | 11 |
| 1.3.2 Transplantation | 14 |
| 1.3.3 Resektion..... | 20 |
| 1.3.4 Ablative Verfahren | 21 |
| 1.3.5 Sorafenib-Therapie | 24 |
| 1.4 Verlauf nach chirurgischer Therapie..... | 25 |
| 1.4.1 Immunsuppression..... | 26 |
| 1.4.2 Komplikationen nach Lebertransplantation | 28 |
| 1.4.2.1 Narbenhernie..... | 29 |
| 1.4.2.2 Gallenwegskomplikation..... | 30 |
| 1.4.2.3 Fibrose aufgrund einer Hepatitis C Reaktivierung | 30 |
| 1.4.2.4 Nierenversagen..... | 31 |
| 1.4.2.5 HCC-Rezidiv..... | 32 |
| 1.4.3 Letalität | 34 |
| 1.4.3.1 Letalität nach Transplantation | 34 |
| 1.4.3.2 Letalität nach Resektion | 36 |
| 1.4.3.3 Letalität ohne Therapie..... | 36 |
| 1.5 Fragestellung..... | 38 |
| 2 Material und Methoden..... | 39 |
| 2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung | 39 |
| 2.1.1 Präoperativer Verlauf | 39 |
| 2.1.2 Operativer Verlauf..... | 41 |
| 2.1.3 Postoperativer Verlauf | 42 |
| 2.1.4 Komplikationen und Immunsuppressiva im Follow up Zeitraum | 43 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 2.2 | Statistische Analyse | 44 |
| 3 | Ergebnisse | 45 |
| 3.1 | Patientenbeschreibung | 45 |
| 3.1.1 | Präoperativ..... | 45 |
| 3.1.2 | Operativer Verlauf..... | 49 |
| 3.1.3 | Postoperativer Verlauf | 50 |
| 3.1.3.1 | Immunsuppression | 52 |
| 3.1.3.2 | Komplikationen und Überleben | 55 |
| 3.1.3.3 | Gegenüberstellung Postmortalspende vs. Lebendspende | 57 |
| 3.1.3.4 | Postoperativer Verlauf ausgewählter Laborparameter | 59 |
| 3.2 | Analyse der erhobenen Parameter | 63 |
| 3.2.1 | Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf | 63 |
| 3.2.2 | Einflussfaktoren auf das Auftreten von ausgewählten postoperativen Komplikationen | 66 |
| 3.2.2.1 | Narbenhernie..... | 66 |
| 3.2.2.2 | Gallenwegskomplikation..... | 67 |
| 3.2.2.3 | Nierenversagen | 69 |
| 3.2.2.4 | HCC Rezidiv..... | 71 |
| 3.2.3 | Überleben | 74 |
| 4 | Diskussion | 77 |
| 4.1 | Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich..... | 77 |
| 4.2 | Inhaltliche und methodische Vor- und Nachteile dieser Studie..... | 84 |
| 5 | Zusammenfassung und Ausblick..... | 85 |
| 6 | Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen | 87 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 89 |
| 8 | Danksagung..... | 105 |
| 9 | Lebenslauf | 106 |
| 10 | Eidesstattliche Versicherung | 107 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das hepatzelluläre Karzinom (HCC) ist mit 85 bis 90 Prozent die häufigste Lebertumormform, gefolgt vom Cholangiozellulären Karzinom (CCC) (1). Betrachtet man die Häufigkeit aller Malignome, so nimmt das HCC bei Männern den fünften Platz, bei Frauen den neunten Platz ein. Weltweit ist das HCC bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die sechsthäufigste tumorbedingte Todesursache. Unabhängig vom Geschlecht, ist das HCC der sechsthäufigste Tumor und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache weltweit (2).

Jährlich werden weltweit knapp 800.000 neue HCC Fälle diagnostiziert, wobei die Hälfte dieser Fälle in China registriert wird. Insgesamt stammen 80 Prozent der Neuerkrankungen aus China, Südostasien und dem südlichen Afrika. In Deutschland betrug die Inzidenz im Jahr 2012 bei den Männern 7,2 pro 100.000 Einwohner und bei den Frauen 2,3 pro 100.000 Einwohner (3). Durch den steigenden Anteil an Übergewichtigen in Deutschland und der damit verbundenen höheren Anzahl an Personen mit einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) erhöht sich die HCC Inzidenz stetig (4).

78 Prozent der hepatzellulären Karzinome weltweit entstehen derzeit auf dem Boden einer Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) Virus Infektion, wobei die Hepatitis B in 53 Prozent und die Hepatitis C in 25 Prozent der Fälle die Ursache des HCCs darstellt (5). In Hepatitis B Endemiegebieten, wo das Virus schon bei der Geburt weitergegeben wird, beobachtet man die meisten HCC Erkrankungen. Das Alter dieser Patienten bei Erstdiagnose, ist aufgrund der perinatalen Übertragung um ungefähr zehn Jahre niedriger als in Ländern, in denen Hepatitis C die Hauptursache für ein HCC ist (4).

Metaanalysen zeigen, dass das Risiko ein HCC zu entwickeln bei einer Hepatitis B Infektion um das 15 bis 20-fache erhöht ist (6).

Beasley et al. zeigte in einer prospektiv kontrollierten Studie mit knapp 23 000 Personen, dass die jährliche Inzidenz eines HCCs bei einem Hepatitis B Infizierten unabhängig vom Grad der Zirrhose 0,5 Prozent beträgt, wobei die Inzidenz mit dem Alter steigt und bei 70 Jährigen bereits bei 1 Prozent liegt. Die Inzidenz bei Hepatitis B Patienten mit bekannter Zirrhose beläuft sich auf 2,5 Prozent pro Jahr und das relative Risiko dieser Patientengruppe ein HCC zu entwickeln, ist um das Hundertfache erhöht. In der Studie von Beasley et al. aus Taiwan, muss aber berücksichtigt werden, dass dort das Virus bereits im Kindesalter oder schon bei Geburt übertragen wurde (7). Durch flächendeckende Hepatitis B Impfprävention konnte man in Taiwan innerhalb von 20 Jahren die HCC Inzidenz um 70 Prozent senken (8).

Das Risiko ein HCC zu entwickeln, ist bei Leberzirrhose Patienten mit einer Hepatitis C Infektion mit einer jährlichen Inzidenz von zwei bis acht Prozent am höchsten (9). Personen mit einer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1b haben sogar ein doppelt so hohes Risiko ein HCC zu entwickeln, als Patienten mit anderen HCV Genotypen (10). Zwischen 1978 und 1992 erhöhte sich die HCC Inzidenz in den entwickelten Ländern und Industriestaaten, während sie in den Entwicklungsländern sank. In den USA verdreifachte sich beispielsweise die HCC Inzidenz zwischen 1975 und 2005 (1,6 auf 4,9 Fälle pro 100.000 Einwohner) (11). Ursächlich für diesen Trend, der voraussichtlich in den nächsten Jahren seinen Höhepunkt erreichen wird, ist unter anderem die steigende Anzahl an Personen mit chronischer Hepatitis C Infektion, die zwischen 1960 und 1990 infiziert wurden (12–14).

Ein weiterer Risikofaktor, der das Auftreten eines hepatzellulären Karzinoms wahrscheinlicher macht, ist die hereditäre Hämochromatose (HH). Erkrankte zeigen hierbei eine genetisch determinierte Störung des Eisenstoffwechsels, die eine systemische Eisenüberladung zur Folge hat (15).

Fracanzani et. al beschäftigte sich mit diesem HCC auslösenden Faktor und stellte 230 Patienten mit HH und 230 Patienten mit einer anderen, nicht mit Eisen assoziierten, chronischen Lebererkrankung gegenüber. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von ca. 80 ± 55 Monaten entwickelten 49 der Patienten mit einer Hämochromatose und nur 29 Patienten der Vergleichsgruppe ein HCC (16).

Laut einer Studie von Kirchner et. al., die unter anderem die Risikofaktoren für ein HCC in Süddeutschland untersuchte, ist die häufigste alleinige Ursache hierzulande der chronische Alkoholkonsum (57,2%), gefolgt von einer Hepatitis C (15,5%) und Hepatitis B (8,3%) Infektion. Insgesamt hatten hier 20,5 Prozent eine Hepatitis C und 10,9 Prozent eine Hepatitis B Infektion (17).

Ein täglicher Alkoholkonsum von mehr als 80g erhöht das HCC Risiko um das Fünffache, während bei zusätzlicher Hepatitis C Infektion das Risiko um das Hundertfache ansteigt. Eine alleinige Hepatitis C Infektion ohne übermäßigen chronischen Alkoholkonsum erhöht das HCC Risiko nur um das zwanzigfache (18).

85 Prozent aller HCCs entstehen aus einer zirrhotischen Leber, wobei die Wahrscheinlichkeit ein HCC aus einer Zirrhose heraus zu entwickeln, abhängig von der Ätiologie, Erkrankungsdauer und Ausmaß der Schädigung, bei etwa drei bis sieben Prozent pro Jahr liegt (19,20). Insgesamt entwickeln ein Drittel aller Personen mit einer Leberzirrhose im Laufe ihres Lebens ein hepatzelluläres Karzinom (21). Bei einer Hepatitis B Infektion oder sehr starkem Übergewicht kann sich ein HCC auch ohne zirrhotischem Umbau entwickeln. Eine Studie von Calle et al. zeigt, dass bei Männern mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 35 das relative Risiko an einem HCC zu sterben um den Faktor 4,52 erhöht ist (15,22).

Aufgrund der steigenden Inzidenz des hepatzellulären Karzinoms und der aggressiven Tumorentität, ist es besonders wichtig, das Karzinom frühzeitig zu diagnostizieren, da die Therapieoptionen maßgeblich vom Tumorstadium und der Einschränkung der Leberfunktion abhängig sind.

1.2 Klinik und Diagnostik

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko ein HCC zu entwickeln, soll gemäß den aktuellen ESMO-Leitlinien (European Society for medical Oncology) alle sechs Monate ein Abdomen-Ultraschall durchgeführt werden. Zu diesem Patientenkollektiv gehören alle Personen mit Leberzirrhose, unabhängig von der Ätiologie. Patienten ohne Zirrhose, aber mit einer HBV-Infektion (Viruslast > 10.000 Kopien/ml) oder HCV infizierte Personen mit einer Leberfibrose werden ebenfalls halbjährlich untersucht (23–25).

Eine Metaanalyse von Trinchet et al. mit über 1200 Patienten zeigt zwar, dass eine Sonographie alle drei Monate mehr kleine fokale Läsionen entdecken würde, aber keine Auswirkung auf den Nachweis von kleineren HCC-Herden hat (26).

Bei Patienten, die auf der Transplantationsliste stehen, sollte jedoch alle drei Monate eine Bildgebung erfolgen, um den genauen Tumorprogress überprüfen zu können (27).

Bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen nach einer ersten Behandlung, beträgt das ideale Intervall drei bis vier Monate, wobei man nach zwei Jahren ohne Rezidivereignis die Untersuchungsfrequenz reduzieren kann (15).

Die Sonographie eignet sich am besten zur Überwachung von Risikopatienten, da es ein kostengünstiges und risikofreies Verfahren für den Patienten darstellt. Teeffey et al. erhielt in einer prospektiven Studie mit 25 Patienten, die zur Lebertransplantation gelistet waren mit Hilfe des Ultraschalls eine Sensitivität von 89 Prozent und eine Spezifität von 71 bis 75 Prozent. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) Diagnostik bei den selben Patienten erzielten niedrigere Werte für Sensitivität und Spezifität (Sensitivität: 63 – 81%; Spezifität: 50 – 67%) (28).

Eine Metaanalyse von Ultraschalluntersuchungen zur HCC-Früherkennung mit insgesamt 2.715 Patienten konnte mit Sensitivitäts- und Spezifitätswerten von 94 Prozent sogar noch höhere Werte erreichen (29).

Einen Goldstandard zur Bildgebung beim HCC gibt es derzeit noch nicht. Mit Hilfe des Ultraschalls kann man aber HCCs in einem frühen Stadium entdecken. Durch den häufig durchgeführten kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS) ist es möglich bei

HCCs unter 2 cm eine diagnostische Genauigkeit zu erreichen, die der der Computertomographie entspricht, ohne schilddrüsen- oder nierenschädigendes Kontrastmittel einsetzen zu müssen (30).

Trotz der Bemühungen, HCCs möglichst früh zu diagnostizieren, werden nur knapp 40 Prozent zu einem Zeitpunkt entdeckt, bei dem eine Resektion oder Lebertransplantation (LTx) noch möglich ist (19). Bei den restlichen Patienten wird das HCC erst diagnostiziert, wenn eine kurative Behandlung nicht mehr durchführbar ist (31).

Zur Primärdiagnostik bringt die Messung des Alpha-Fetoprotein (AFP) Spiegels aufgrund der geringen Spezifität keinen zusätzlichen Vorteil, da der Wert erst bei größeren Herden ansteigt und bei kleineren, gut therapierbaren Herden unter drei Zentimeter, oft unauffällig ist. Zur Verlaufskontrolle hingegen eignet sich der AFP-Wert gut, um einen möglichen Tumorprogress zu erkennen (15).

AFP und Ultraschall in Kombination im Rahmen der Überwachung von Risikopatienten zu verwenden erbringt zwar eine höhere Detektionsrate aber auch mehr falsch positive Werte und erhöht die Kosten. So führt die AFP Bestimmung alleine zu 5 Prozent falsch positiven Befunden, Ultraschall alleine zu 2,9 Prozent und die Kombination aus beiden Verfahren zu 7,5 Prozent falsch positiven Ergebnissen (32).

Viele Studien versuchten in letzter Zeit einen AFP-Wert zu ermitteln, ab dem es am sinnvollsten ist, weitere diagnostische Schritte anzustreben. Es stellte sich aber als schwierig heraus, eine ausreichende Sensitivität zu erreichen, um eine unnötige Diagnostik bei Patienten, die eigentlich gar kein HCC aufweisen, zu vermeiden.

Eine randomisiert kontrollierte Studie, die den Unterschied zwischen keiner Überwachung und Überwachung von Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen ein HCC zu entwickeln, zeigte einen Überlebensvorteil bei einem sechsmonatigen Untersuchungsintervall mit AFP und Ultraschall. In dieser Studie aus China waren 18.816 Patienten mit einer Hepatitis B Infektion eingeschlossen, wobei weniger als 60 Prozent die Untersuchungen regelmäßig durchführen ließen. Trotzdem konnte im Patientenkollektiv, das regelmäßig überwacht wurde, das Risiko aufgrund eines HCCs zu sterben um 37 Prozent gesenkt werden (33).

Fällt eine verdächtige Läsion in der routinemäßigen, halbjährlich durchgeführten Untersuchung auf, empfiehlt sich zur weiteren Diagnostik eine kontrastmittelunterstützte CT oder MRT Untersuchung durchzuführen. Im MRT erscheint ein HCC Herd in der arteriellen Phase hyperintens, da er ausschließlich von arteriellem Blut versorgt wird. In der darauffolgenden venösen Phase erscheint der Herd im Vergleich zum restlichen Lebergewebe hypointens, da das HCC keine venöse Blutversorgung aus den Portalvenen besitzt. Diese enthalten jetzt das Kontrastmittel, während es aus dem arteriellen Blut bereits ausgewaschen wurde („Washout“) (34).

Die Diagnose eines hepatzellulären Karzinoms gilt als gesichert, wenn bei Leberzirrhose Patienten die verdächtige Läsion mindestens 1 cm im Durchmesser misst und eine arterielle Anreicherung mit portalvenöser Auswaschung im KM-CT oder KM-MRT aufweist.

Somit kann ein HCC gemäß der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.) und amerikanischen Leitlinie als einziges Malignom auch ohne histopathologische Aufarbeitung diagnostiziert werden. Läsionen die nicht eindeutig klassifiziert werden können, sollten engmaschig überwacht werden oder durch Biopsie auf eine mögliche Malignität hin überprüft werden (15,35,36).

1.3 Therapie

Die Entscheidung welche Therapieform für den einzelnen Patienten schlussendlich am besten geeignet ist, muss immer individuell getroffen werden. Wichtig hierbei sind die multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachdisziplinen und das Berücksichtigen von patientenspezifischen Faktoren.

Da die meisten Patienten, aufgrund des Tumorstadiums oder der Leberfunktion, für eine Resektion nicht mehr in Frage kommen, stellt die Transplantation die einzige, noch verfügbare, kurative Therapieform dar. Falls beide Verfahren nicht angewendet werden können, so muss über tumorablative oder systemische Therapien nachgedacht werden (37). Eine Ausnahme stellen kleinere HCC-Herde dar, bei denen die Radiofrequenzablation (RFA) der Resektion gleichwertig ist (38).

1.3.1 Therapieauswahlkriterien

Die Therapieform ist unter anderem vom Grad der Leberzirrhose abhängig. Die von Pugh im Jahre 1972 modifizierten Child-Turcotte-Pugh Kriterien stufen die Leberzirrhose in drei Gruppen ein (s. Tabelle 1). Sie beinhalten fünf Parameter (Serumalbumin, Serumbilirubin, Prothrombinzeit, Aszites, Enzephalopathie), die ursprünglich den Verlauf nach Therapie einer portalen Hypertension vorhersagen sollten. Diese Einteilung steht derzeit in der Kritik, da einige Experten der Auffassung sind, dass die Parameter Aszites und Enzephalopathie zu subjektiv und untersucherabhängig seien und somit oft zu Fehldiagnosen und falschen Therapieansätzen führen (39).

Der neu entwickelte ALBI-Score („Integration of Albumin – Bilirubin“), stellt eine gute Alternative zur Child Klassifikation dar, da er auf den objektiven Parametern Albumin und Bilirubin beruht und somit die subjektive Bewertung der Enzephalopathie und Aszites nicht notwendig ist.

Tabelle 1 Child-Pugh Klassifikation, modifiziert nach (40)

| Kriterium | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|---|---------------|----------------|------------------|
| Bilirubin (mg/dl) | < 2 | 2 – 3 | > 3 |
| Albumin (g/dl) | > 3,5 | 2,8 - 3,5 | < 2,8 |
| Prothrombinzeit: Verlängerung (sek.) | < 4 | 4 - 6 | > 6 |
| INR | < 1,7 | 1,7 - 2,3 | > 2,3 |
| Aszites | Nein | Leicht | fortgeschritten |
| Enzephalopathie | Nein | Grad 1- 2 | Grad 3 – 4 |
| Child-Score | A (5 -6 Pkt.) | B (7 - 9 Pkt.) | C (10 - 15 Pkt.) |

Seit 1999 existiert die BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) Klassifikation, die Patienten mit HCC nach der Diagnose in mehrere Gruppen aufteilt, nach denen sich die Auswahl der jeweiligen Therapieverfahren richtet (s. Abbildung 1). HCC Patienten ohne Leberzirrhose können jedoch nicht klassifiziert werden.

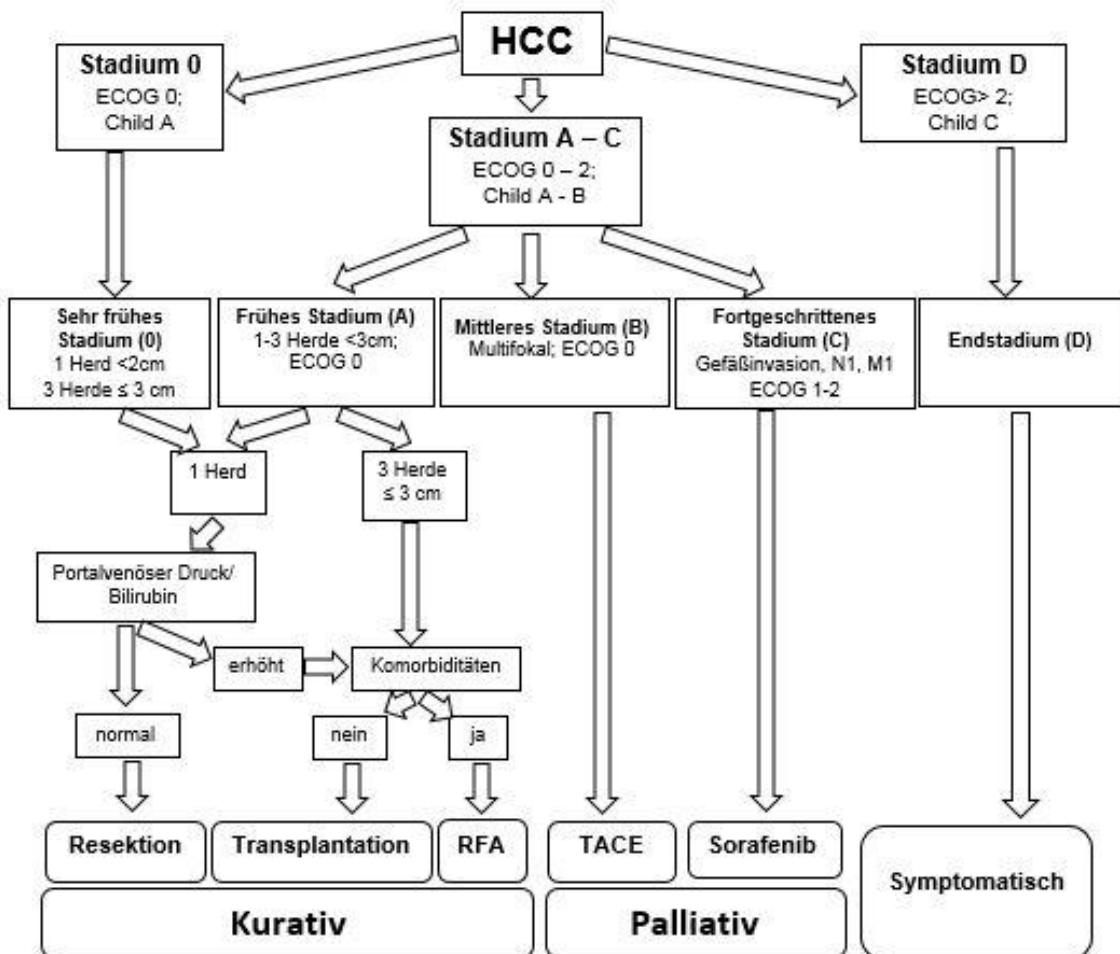


Abbildung 1 BCLC-Klassifikation und Therapieverfahren, modifiziert nach (15)

Marrero et al. verglich sieben Prognosesysteme und kam zu dem Ergebnis, dass die BCLC-Klassifikation den größten prognostischen Wert hat, da es die wichtigsten unabhängigen Prognoseparameter (Allgemeinstatus, Tumorausmaß, Leberfunktion, Behandlung) beinhaltet (41). Der Allgemeinzustand der Patienten wird anhand der ECOG-Kriterien („Eastern Cooperative Oncology Group“) definiert und festgelegt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 ECOG-Performance-Status modifiziert nach (42)

| ECOG Status | |
|-------------|--|
| 0 | Uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung |
| 1 | Einschränkung bei körperlicher Anstrengung; leichte körperliche Arbeit möglich |
| 2 | Gehfähig; Nicht arbeitsfähig aber Selbstversorgung möglich; > 50% der Wachzeit im Stehen |
| 3 | Begrenzte Selbstversorgung möglich; > 50% der Wachzeit an Bett/Stuhl gebunden |
| 4 | Voll pflegebedürftig; Völlig an Bett/Stuhl gebunden |
| 5 | Tod |

Die Zuweisungskriterien (s. Tabelle 3) berücksichtigen das Ausmaß des Tumors, den klinischen Zustand des Patienten und den Grad der Leberzirrhose.

Tabelle 3 BCLC-Klassifikation, modifiziert nach (36)

| BCLC Stadium | Allgemeinzustand | Tumor | Leberfunktion |
|--------------|------------------|-------------------------------|--|
| A 1 | ECOG 0 | 1 Herd < 5 cm | Keine portale Hypertension, normales Bilirubin |
| A 2 | ECOG 0 | 1 Herd < 5 cm | portale Hypertension, normales Bilirubin |
| A 3 | ECOG 0 | 1 Herd < 5 cm | portale Hypertension, erhöhtes Bilirubin |
| A 4 | ECOG 0 | ≤ 3 Herde < 3 cm | Child-Pugh A/B |
| B | ECOG 0 | groß multilokulär | Child-Pugh A/B |
| C | ECOG 1 – 2 | Gefäßinvasion oder Metastasen | Child-Pugh A/B |
| D | ECOG 3 – 4 | Egal | Child-Pugh C |

Im BCLC Stadium A erhalten die Patienten abhängig von der Größe und Anzahl der Tumoren eine kurative Therapie (Resektion, Transplantation, RFA), wodurch 5-Jahres-Überlebensraten von 50 bis 80 Prozent resultieren (27,43).

Im sehr frühen Stadium erreicht man mit ablativen Verfahren und Resektion ähnliche Überlebensergebnisse (44). Da das HCC aber meist erst in weiter fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, können nur 30 Prozent aller Patienten mit kurativen Therapieansätzen behandelt werden. Die übrigen 70 Prozent, werden im BCLC Stadium

B/C (ca. 50%) oder erst im BCLC-D Endstadium (ca. 20%) diagnostiziert, wo keine kurative Behandlungsform mehr vorhanden ist (31).

Patienten im mittleren Stadium (BCLC-B) profitieren am meisten von einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und können möglicherweise durch Downstaging Verfahren in das BCLC-A Stadium überführt werden, um hierdurch Zugang zur Resektion, RFA oder Transplantation zu bekommen. TACE stellt bei diesen Patienten, mit multiplem HCC und ohne vaskuläre Invasion oder extrahepatischer Ausbreitung, die beste Therapieform dar. Hierdurch ist es möglich, die mittlere Überlebenszeit von 16 Monaten ohne Therapie, auf 19 bis 20 Monaten zu verlängern (45,46).

Patienten im fortgeschrittenen Stadium (BCLC-C) erhalten den Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib.

Wenn das HCC bereits sehr weit fortgeschritten ist und sich die Patienten im Endstadium (D) befinden, kann nur noch eine symptomatische Therapie durchgeführt werden (15,27,43).

1.3.2 Transplantation

Die Transplantation behandelt als einzige Therapieform, auch die Leberzirrhose, aus der sich bekanntlich knapp 90 Prozent der HCCs entwickeln.

Es können nur HCC-Patienten transplantiert werden, welche die Anforderungen der Milan-Kriterien erfüllen. Diese fordern, dass ausschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und guter Funktion als potentielle Kandidaten für eine „Orthotopic Liver Transplantation“ (OLT) zugelassen werden sollten.

Der Tumor muss dabei zum Zeitpunkt der Listung folgende Kriterien erfüllen:

- 1 HCC Herd mit einem Durchmesser < 5 cm oder
- ≤ 3 HCC Herde mit jeweils einem Durchmesser < 3 cm
- Keine extrahepatische Ausbreitung
- Keine vaskuläre Invasion

Der Nachweis des HCCs muss durch mindestens eine der folgenden Methoden erfolgt sein:

- Biopsie
- AFP > 400 IU/ml und Hypervaskularisation in einer Bildgebung
- Hypervaskularisation in zwei Bildgebungsverfahren

Mazzaferro et al., die 1996 diese Kriterien aufstellten, konnten durch ausschließliche Transplantation von Patienten, die innerhalb dieser Kriterien lagen, ein 5-Jahres-Überleben ohne Rezidiv von 75 bis 83 Prozent erreichen (15,47,48).

Liegen Patienten außerhalb der Milan-Kriterien, so können sie zwar gelistet werden, wenn sie die Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllen, erhalten aber keine zusätzlichen Punkte im MELD-System.

Seit Februar 2002 gibt es den sogenannten MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease), der die Organverteilung regelt und verhindern soll, dass Patienten aufgrund einer zu langen Wartezeit, die für eine Listung geforderten Kriterien nicht mehr erfüllen und dadurch von der Transplantationsliste entfernt werden („Drop-out“).

Der MELD-Score basiert auf drei objektiven Werten (Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, International normalized ratio (INR) of prothrombin time) und ist ein guter Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit in den nächsten drei Monaten ohne Lebertransplantation zu sterben. Ein MELD-Score von sechs (niedrigster Wert) geht mit einer 3-Monatsmortalität von einem Prozent einher, während man bei einem Wert von 40 (maximaler Wert) laut MELD-Score zu annähernd 100 Prozent in den nächsten drei Monaten stirbt (49).

Vor der Einführung des MELD war es sehr entscheidend, wie lange Patienten bereits auf ein Organ warteten und gelistet waren.

Seit 2002 ist nicht mehr die individuelle Wartezeit ausschlaggebend über die Organallokation, sondern die Dringlichkeit der Organspende. Dies führte zu einer Reduzierung der Mortalität auf der Warteliste um 3,5 Prozent und das Bestreben, einen Patienten möglichst früh auf die Warteliste zu bringen, trat in den Hintergrund (50).

Beim HCC und einigen anderen Erkrankungen, besteht keine akute Lebensgefahr und die Laborparameter steigen anfangs auch noch nicht signifikant an. Da der MELD-

Score das Vorliegen eines Malignoms nicht berücksichtigt, eine Transplantation aber trotzdem schnellstmöglich durchgeführt werden sollte, erhalten diese Patienten, bei Erfüllung der Milan-Kriterien, mit zunehmender Wartezeit Extrapunkte (Exceptional-Meld, E-MELD, match-MELD) (51). Im Falle des HCCs wird daher der MELD-Score bei Listung automatisch um 15 Prozent angehoben und die Patienten bekommen alle drei Monate, die sie auf der Warteliste stehen, zusätzlich Punkte (MELD-Score erhöht sich um einen Wert, der einer 10% erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit entspricht) (27).

Das UNOS (United Network for Organ Sharing) unterteilte 2004 die Milan-Kriterien in zwei weitere Kategorien:

- T1 → 1 Läsion < 2 cm
- T2 → 1 Läsion 2 – 5 cm oder 2 – 3 Läsionen von jeweils ≤ 3 cm

Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass HCC Patienten zu viele Extrapunkte erhielten, da das Drop-out Risiko überschätzt wurde. Somit starten jetzt Patienten mit einem HCC im Stadium T2 im Rahmen des UNOS mit einem MELD von 22 und erhalten alle drei Monate Extrapunkte, die einer Mortalitätswahrscheinlichkeitserhöhung von zehn Prozent entspricht, solange sich der Tumor im Stadium T2 befindet. Patienten im Stadium T1 erhalten keine Extrapunkte, da in diesem Patientenkollektiv die Rate der Fehldiagnosen sehr hoch ist und dadurch andere Patienten benachteiligt werden würden (52).

Die starke Fokussierung des MELD auf die Dringlichkeit der Transplantation ist aktuell in Kritik geraten, weil Patienten, mit niedrigem MELD-Score oder ohne Extrapunkte kaum eine Chance haben, ein Organ zu erhalten. Dadurch wird ihnen der Zugang zu einer LTx verwehrt, obwohl sie möglicherweise auf lange Sicht betrachtet ein längeres Überleben nach der Transplantation erreichen würden, als es HCC Patienten erreichen können (15).

Ioannou et al. untersuchte die Auswirkungen, die die Einführung des MELD Systems mit sich bringt. In der Studie waren 15.906 Patienten zwischen 1997 und 2002 und 19.404 Patienten zwischen 2002 und 2007 eingeschlossen. Im Zeitraum von 1997 bis

2002 wurden 4,6 Prozent aller Lebertransplantationen aufgrund eines HCCs transplantiert, während es nach der MELD Einführung im zweiten untersuchten Zeitraum 26 Prozent waren (53).

Orientiert man sich an den festgesetzten Transplantationskriterien, so ist es möglich, dass HCC Patienten ein ähnlich langes Überleben nach der Transplantation erreichen, wie Patienten, die aus anderen Gründen eine Lebertransplantation erhalten haben (37).

Derzeit stehen die Milan-Kriterien stark im Fokus der Forschung, da bereits mehrere Arbeiten zeigen konnten, dass auch Patienten mit Tumoren außerhalb dieser Kriterien gute Überlebenswerte erreichen können. In der Studie von Mazzaferro et al., in der die Milan-Kriterien festgelegt wurden, waren nur Patienten mit HCV Infektion eingeschlossen, welche für sich einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres Überleben darstellt. Diese Patientenselektion könnte womöglich zu einer restriktiveren Definition der Milan-Kriterien geführt haben (54).

Yao et al. zeigte in einer Studie, dass solitäre HCCs kleiner als 6,5 cm oder weniger als drei Herde mit einem Maximaldurchmesser eines Herdes von weniger als 4,5 cm und einem Gesamtdurchmesser aller Herde von weniger als 8 cm, Überlebensraten von 90 bzw. 75,2 Prozent nach ein bzw. fünf Jahren hatten. Im Vergleich hierzu hatten Patienten mit einem HCC außerhalb dieser Kriterien eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 Prozent. Diese Kriterien wurden als UCSF (University of California San Francisco) Kriterien etabliert und könnten in Zukunft dazu führen, dass mehr HCC Patienten die Chance auf eine Transplantation bekommen, die nach den Milan-Kriterien keine Möglichkeit auf eine Transplantation gehabt hätten (55).

Ein weiterer Versuch die Auswahlkriterien vor einer Transplantation zu optimieren, findet sich in den „Up-to-7“ Kriterien (Durchmesser des größten Herdes in cm plus Herdzahl ≤ 7), womit man ein 5-Jahres-Überleben von 71,2 Prozent erreichen konnte (56,57).

Neben der postmortalen Spende, gibt es die Möglichkeit einer Leberlebendspende. Diese ist besonders dann von Vorteil, wenn das Risiko, aufgrund eines Tumorprogresses von der Warteliste entfernt zu werden, sehr hoch ist. Vor allem in Asien, wo es weniger als fünf Spender pro einer Millionen Personen gibt (in westlichen Ländern sind

es 10 bis 35 Spender pro eine Millionen Einwohner), wird die Leberlebendspende immer populärer. Von den 937 Lebertransplantationen, die in Deutschland im Jahr 2014 durchgeführt wurden, waren 58 Lebendspenden (6,2%).

Das Universitätsklinikum Regensburg lag laut den von der DSO (Deutsche Stiftung Organspende) veröffentlichten Zahlen von 2014 bezüglich der Postmortalspenden auf Platz 10 der 23 Transplantationszentren in Deutschland, war jedoch mit deutlichem Abstand das Universitätsklinikum, das die meisten Leberlebendspenden ($n = 20$) durchgeführt hatte (58).

Zum Vergleich liegt die Rate der Leberlebendspenden in Korea schon bei 30 bis 40 Prozent, während in den USA nur fünf Prozent aller Leberspenden, Lebendspenden sind (54,58–60).

Die Überlebensprognose nach einer Lebendspende ist mit einer postmortalen Lebertransplantation vergleichbar (61). Ein großer Vorteil der Leberlebendspende stellt die elektive Planung dar, wodurch der Patient zum bestmöglichen Zeitpunkt transplantiert werden kann.

Eine Übersichtsarbeit, die die Ergebnisse von 214 Studien mit 6000 Leberlebendspenden betrachtete, konnte in 0,2 Prozent der Fälle ein Versterben des Spenders zeigen. Die mittlere Morbiditätsrate betrug 16 Prozent, wobei Gallenwegskomplikationen und Infektionen die häufigsten Komplikationen nach einer Lebendspende darstellten. Fast alle Spender hatten jedoch nach drei bis sechs Monaten wieder eine normale Leberfunktion (62,63).

Seit 2010 sinkt die Organspendebereitschaft, wodurch beispielsweise die Anzahl der durchgeführten Leberkompletttransplantationen im Eurotransplantraum zwischen 2012 und 2013 um über acht Prozent zurückgegangen ist (64). In Deutschland verminderte sich die Anzahl der postmortalen Leberspenden von 1.271 im Jahre 2010 auf 879 im Jahre 2014 (58). Durch diese Entwicklung, verlängert sich die Zeit auf der Warteliste kontinuierlich und liegt derzeit in Europa bei ungefähr einem Jahr.

In einer aktuellen Studie aus den USA mit über 1000 Patienten, die aufgrund eines HCCs gelistet worden waren, kam man auf eine mittlere Wartezeit von 438 Tagen (65). Mit dieser Verlängerung der Wartezeit auf ein passendes Organ gehen weitere Probleme einher.

So konnte beispielsweise Llovet et al. in einer Intention-to-treat Analyse zeigen, dass das 2-Jahres-Überleben von 82 auf 54 Prozent sinkt, wenn sich die Wartezeit von 62 auf 162 Tage verlängert (66). Mit der Wartezeit steigt nämlich das Risiko aufgrund eines Tumorprogresses von der Liste gestrichen zu werden. Bei Patienten mit HCC ist das Drop-out Risiko nach drei Monaten Wartezeit höher als es bei Patienten ohne Malignom der Fall ist (67).

Die Drop-out Rate beträgt bei Patienten mit mehreren Läsionen oder einer Läsion größer als drei Zentimeter innerhalb einen Jahres 50 Prozent. Im Vergleich dazu, liegt das Risiko bei Patienten mit einer geringeren Tumorlast bei zehn Prozent (68). Eine andere Studie mit nur sehr wenigen Patienten, kam auf eine Drop-out Rate von ungefähr 25 Prozent bei einer Wartezeit von über einem Jahr (69).

Aufgrund der hohen Drop-out Gefahr, sind sogenannte Bridgingverfahren im Gespräch, die dieses Risiko senken und den Tumorprogress auf der Warteliste verhindern sollen (70). Dafür kommen üblicherweise Resektion, Radiofrequenzablation oder transarterielle Chemoembolisation in Frage, wobei am häufigsten die TACE verwendet wird, die in einem Intervall von ungefähr einem bis drei Monaten mehrmals durchgeführt werden kann (71).

Die durchschnittliche Tumorverdopplungszeit bei einem unbehandelten HCC kleiner fünf Zentimeter beträgt laut einer Studie von 1985 näherungsweise vier Monate (72). Beträgt die Wartezeit voraussichtlich mehr als ein halbes Jahr, so empfiehlt man den Patienten vor der Transplantation ein Bridgingverfahren durchführen zu lassen (15).

Es gibt aber immer noch keine Evidenzklasse 1a-Daten die zeigen, dass das Bridging vor einer Transplantation einen signifikanten Überlebensvorteil bringt (36).

1.3.3 Resektion

Besteht ein HCC in einer nicht zirrhotisch umgebauten Leber, so stellt die Resektion die beste Therapieform dar. Diese Konstellation trifft in westlichen Ländern nur bei fünf Prozent der HCC Patienten zu, wohingegen in Asien aufgrund der häufigeren Hepatitis B Infektion ein HCC in einer nicht zirrhotischen Leber 40 Prozent aller HCCs ausmacht (15). Da solche Karzinomtypen aber tendenziell eine aggressivere Tumorentität darstellen und häufig Rezidive entwickeln, sind die Überlebensergebnisse, auch nach R0-Resektion, nicht zufriedenstellend.

Falls ein nicht transplantierbares HCC mit Leberzirrhose vorliegt, teilt man die Tumoren gemäß der aktuellen AWMF Leitlinie nochmals in drei Gruppen ein:

- 1 - 3 Tumoren < 3 cm → Resektion oder RFA
- 1 - 3 Tumoren 3-5 cm → Resektion oder RFA (zuvor TACE)
- 1 Tumor > 5 cm → Resektion bei Child A/B und geringer Hypertension

Anhand der Einteilung in die verschiedenen Gruppen, entscheidet sich das Therapie regime. Die Patienten in den ersten zwei Gruppen erhalten eine RFA oder eine Resektion, wobei Patienten der Gruppe zwei vor einer RFA eine TACE empfohlen wird.

Bei einem singulären Tumor über fünf Zentimeter, adäquater Leberfunktion (Child A/B) und geringer portaler Hypertension (keine Splenomegalie, Thrombozytenzahl > 100.000/ μ l, Bilirubin ges. < 2 mg/dl) ist eine Resektion die beste Entscheidung (36,73).

Eine portale Hypertension zeichnet sich unter anderem durch Ösophagusvarizen, Aszites, eine Splenomegalie oder durch eine Thrombozytopenie aus. Sie erhöht das operative Risiko, ist aber kein Ausschlusskriterium für eine Resektion (74).

Ist der MELD-Score kleiner oder gleich acht, so erwartet man eine geringere perioperative Mortalität und ein gutes Langzeitüberleben nach einer Resektion, da bei diesen Patienten die Restleber noch eine gute Funktion besitzt (75).

Ob man ein HCC als resektable einstuft, ist maßgeblich von der Lage und der Leberrestfunktion abhängig. Als nicht resektable werden unter anderem HCCs betrachtet, die extrahepatisch metastasiert sind oder alle drei Lebervenen infiltriert haben. Außerdem stellen Begleiterkrankungen der Patienten oft eine Kontraindikation für eine Resektion dar (15,74).

Falls also in diesen Fällen keine R0-Resektion durchgeführt werden kann oder eine zu geringe gesunde Restleber vorhanden ist, kann man bestimmte Ablationstechniken wie die TACE oder die RFA nutzen.

1.3.4 Ablative Verfahren

Ob das Volumen der Restleber nach einer Resektion ausreicht, um eine normale Leberfunktion aufrecht halten zu können, ist unter anderem davon abhängig, wie sehr die Leber bereits durch die Grunderkrankung und die Zirrhose geschädigt wurde. In einer gesunden Leber reichen hierfür bereits 25 bis 30 Prozent des Gewebes aus, wohingegen bei einer Child A Zirrhose schon 40 Prozent Restgewebe vorhanden sein muss, um eine suffiziente Leberfunktionalität zu gewährleisten (36).

Ablative Verfahren zerstören die Tumorzellen, indem chemische Substanzen (Ethanol, Essigsäure o.ä.) lokal injiziert werden oder das Tumorgewebe mittels Temperaturmodifikation (Radiofrequenztherapie, Mikrowellenablation, Kryotherapie) zerstört wird. Die RFA stellt von all diesen Therapien die Methode der ersten Wahl dar (15).

Sie erfolgt meist perkutan, kann aber auch laparoskopisch oder offen durchgeführt werden. Die RFA ist bezüglich der Tumorgröße und -lokalisierung nur bedingt einsetzbar und zeigt bei Tumorgrößen unter vier Zentimeter und einem singulären HCC-Herd die besten Ergebnisse. Die Therapie mittels einer RFA bei potentiell resezierbaren HCC-Herden ist umstritten, da randomisierte klinische Studien bisher fehlen und in einigen Studien nach einer RFA erhöhte Rezidivraten beobachtet wurden. Aus diesen Gründen wird die Resektion, falls durchführbar, bevorzugt angewendet, wobei bei kleineren Herden über eine Kombinationstherapie aus beiden Verfahren nachgedacht werden kann (37,44,76,77).

Eine weitere tumorablative Therapieform stellt die TACE dar, die durch eine zytotoxische und ischämische Wirkung Tumornekrosen verursacht. Sie ist sinnvoll bei Patienten, bei denen ein kuratives Verfahren nicht mehr möglich ist. Voraussetzungen für diese Methode sind ein solitärer oder multifokaler Tumor ohne extrahepatische Manifestation oder Gefäßinvasion und eine Child A/B Zirrhose. Die Überlebenszeit verbessert sich durch eine TACE Behandlung im Gegensatz zur rein supportiven Therapie im Schnitt um vier Monate, von sechs auf zehn Monate (78). Nicht immer jedoch ist ein Ansprechen des Tumors auf die TACE gesichert und so wird nur in sehr seltenen Fällen eine komplette Remission erzielt (15).

Eine Metaanalyse mit 1.728 Patienten konnte zeigen, dass die Kombinationstherapie aus TACE und RFA bezüglich den Überlebensraten im Vergleich zur alleinigen RFA einen signifikanten Vorteil bringt. So kam man auf Odds Ratio Werte von 2,14 für das 1-Jahres-Überleben und 2,7 für das 5-Jahres-Überleben. Grund für diese Unterschiede, ist der durch eine TACE Behandlung verminderte Blutfluss, wodurch der „heat sinking effect“ (deutsch: Wärmeverlust) weniger zum Tragen kommt und die RFA eine größere Nekrosezone erzielen kann (73). Der „heat sinking effect“ entsteht durch das vorbeifließende Blut, dass im Bereich der durch eine RFA erhitzten Tumorgebiete, die Temperatur senkt und so den Effekt der RFA mindert.

Obwohl die Kombinationstherapie von TACE und RFA in einigen Studien Vorteile zeigen konnte, gibt es noch keine Evidenzklasse 1a-Daten, die dies belegen konnten. Ob eine Therapie mittels TACE und RFA einer alleinigen TACE überlegen ist, ist ebenso noch Gegenstand der Forschung (37).

Zhong et al verglich HCC Patienten, die entweder eine TACE oder eine Resektion erhielten. Bezuglich den postoperativen Komplikationen war die TACE der Resektion überlegen (18,5 vs. 28%), wobei die Resektionspatienten höhere Überlebenswerte verzeichneten (1-, 3-, 5-Jahres-Überlebensrate 84 vs. 69%, 59 vs. 29%, 37 vs. 14%) (79).

Es gibt noch einige weitere, aber eher selten eingesetzte tumorablative Verfahren zur Behandlung des HCCs. Die perkutane Ethanolinjektionstherapie (PEI), stellt eine dieser Techniken dar, wobei sie in der heutigen Zeit stark in den Hintergrund gerückt ist, da eine Resektion oder RFA bessere Alternativen darstellen.

Eine Studie von Brunello et al. zeigt, dass durch eine RFA ein vollständiges Therapieansprechen (Komplette Remission nach einem Jahr) zu 65,7 Prozent erreicht werden kann, wohingegen man mittels einer PEI nur 36,2 Prozent erreicht (80). Bezuglich der Effektivität, gibt es bei Tumoren unter zwei Zentimeter kaum Unterschiede zwischen der RFA und PEI, wobei man bei der PEI mehr Therapiesitzungen benötigt. Bei größeren Tumoren ist die RFA der PEI jedoch meist überlegen.

Eine weitere Methode ist die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) oder auch transarterielle Radioembolisation (TARE) genannt, bei der β -Strahler in tumorversorgende Gefäße appliziert werden. Der Embolisationseffekt fällt hierbei aber geringer aus als bei der TACE und das Verfahren eignet sich überwiegend für Patienten mit HCC und einer okkludierten V. portae (36). Das Outcome nach einer SIRT Behandlung ist mit dem nach einer TACE Behandlung vergleichbar, wobei die SIRT bevorzugt bei Patienten mit vielen HCC-Herden eingesetzt wird, während die TACE ihre Stärken in der Therapie einzelner Tumorherde hat (81,82).

Die irreversible Elektroporation („NanoKnife“) stellt eine neuere lokalablativen Behandlungsmethode von HCC-Herden dar. Hier werden kurze starke elektrische Impulse in das Tumorgewebe appliziert um so einen Zelltod auszulösen. Vorteile dieses Verfahrens sind der fehlende „heat-sink“ Effekt und die Schonung der umgebenden extrazellulären Matrix inklusive der benachbarten Gefäße und Nerven. Aktuell fehlen aber große randomisierte Studien, um genauere Aussagen bezüglich der Effektivität dieser Behandlung treffen zu können (83).

Um bewerten zu können ob eine ablative Therapie angesprochen hat, bzw. wie sich der Tumor nach der Therapie entwickelt hat, wurden die RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, s. Tabelle 4) Kriterien eingeführt. RECIST bewertet den Therapieerfolg allein anhand der Tumorrestgröße, wobei die neueren modifizierten RECIST-Kriterien mittlerweile auch das Ausmaß der Tumornekrose (größter Durchmesser des vitalen Tumoranteils) berücksichtigen.

Die Läsionen mit den größten Durchmessern (Maximal zwei Läsionen pro Organ und fünf Läsionen insgesamt) werden ausgemessen, addiert und repräsentativ für alle be-

fallenen Organe vor Behandlungsbeginn als Target-Läsionen festgehalten. Die restlichen kleineren Läsionen werden zu Beginn der Therapie dokumentiert und im Verlauf nur noch beobachtet ohne erneute Ausmessung und entsprechen den Non-Target-Läsionen. Der Nutzen der Therapie wird im Verlauf anhand der Größenveränderung der Target/Non-Target Läsionen und dem Auftreten neuer Läsionen gemessen (84–86).

Tabelle 4 RECIST-Kriterien modifiziert nach (36)

| Target-Läsionen | Non-Target-Läsionen | Neue Läsionen | Gesamtansprechen |
|-----------------|---------------------|---------------|------------------|
| CR | CR | Nein | CR |
| CR | SD | Nein | PR |
| PR | non-PD | Nein | PR |
| SD | non-PD | Nein | SD |
| PD | Egal | Egal | PD |
| Egal | PD | Egal | PD |
| Egal | Egal | Ja | PD |

CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease

1.3.5 Sorafenib-Therapie

Falls lokoregionäre Therapien aufgrund der Größe oder Lage nicht mehr möglich sind, kann man Sorafenib, einen Multikinaseinhibitor, anwenden. Hierfür geeignet sind HCC Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A ohne Fernmetastasen und einem ECOG-Status von 0 – 2 (s. Tabelle 2) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von über drei Monaten. Bei einer Leberzirrhose Child B/C sollte keine Sorafenib Therapie begonnen werden (36).

Den therapeutischen Erfolg durch Sorafenib, testete man in der SHARP-Studie, die 602 Patienten mit fortgeschrittenem HCC beobachtete. Das mit Sorafenib therapierte Patientenkollektiv zeigte in dieser Studie klare Überlebensvorteile, weshalb man die Studie nach einer Zwischenanalyse abbrach. Die Hazard Ratio Sorafenib/Placebo betrug 0,69, was einer Verminderung des Sterberisikos um 31 Prozent entspricht und ein

mittleres Überleben von 10,7 Monaten ergab (Mittleres Überleben im Placebokollektiv 7,9 Mo.) (87).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die „Asia-Pacific-Studie“, bei der durch den Einsatz von Sorafenib ein Überlebensgewinn von zwei Monaten erzielt werden konnte (88).

1.4 Verlauf nach chirurgischer Therapie

Die chirurgische Therapie des hepatzellulären Karzinoms stellt neben der RFA die einzige mögliche kurative Behandlungsform dar. Diese Arbeit befasst sich weniger mit der Resektion, als vielmehr mit der Transplantation und den damit verbundenen Komplikationen.

Bei einer postmortalen Lebertransplantation wird das Abdomen des Empfängers mittels medianer Oberbauchlaparotomie mit Rechtserweiterung im Sinne eines „umgekehrten L-Schnittes“ eröffnet, die Leber aus den bindegewebigen Strukturen gelöst und die Gefäße freigelegt. Anschließend ligiert man den Ductus choledochus möglichst lebernah und klemmt die A. hepatica propria, V. portae und V. cava inferior ober- und unterhalb der Leber ab. Daraufhin wird die Leber aus dem Körper des Empfängers entfernt und die Spenderleber eingebracht, indem man sie mit der V. cava inferior, V. portae und A. hepatica propria des Empfängers verbindet. Als letzte Struktur werden die beiden Anteile des Gallengangs miteinander verbunden und Drainagen im Bereich der Anastomosen eingelegt. Trotz jahrzehntelanger Erfahrung sind ca. 10% der Letalität innerhalb der ersten 3 Monate auf technische Komplikationen im Zusammenhang mit der OP zurückzuführen. Um eine Abstoßungsreaktion nach der Transplantation möglichst zu verhindern, ist die Gabe von Immunsuppressiva unabdingbar. Diese haben wiederum spezifische Nebenwirkungen, die weitreichende Folgen haben können (Nierenversagen, Tumorrezidiv) (89,90).

Aufgrund der sinkenden Zahl an Organspenden, wird immer häufiger eine Leberlebendspende durchgeführt, um ein passendes Organ zu erhalten. Erwachsene über 65 Kilogramm benötigen in der Regel einen rechten Leberlappen (ca. 60 % der Gesamtleber), wobei im Rahmen des Eingriffs immer darauf geachtet werden muss, das Risiko

des Spenders möglichst klein zu halten und dennoch die Bedürfnisse des Empfängers zu erfüllen. Das kritische Restvolumen der Leber des Spenders liegt bei ungefähr 30 Prozent des Gesamtlebervolumens. Um die metabolischen Anforderungen für eine ausreichende Leberfunktion beim Empfänger zu erfüllen, wird jedoch ein Transplantatvolumen von 0,7 bis 1 Prozent des Körpergewichtes (entspricht 40 bis 50 % des Standardlebervolumens) benötigt. Als vorbereitende Maßnahmen für die Lebendlebertransplantation, werden beim Spender die Gallenblase entfernt und die, den rechten Leberlappen versorgenden Gefäße freigelegt, um diesen anschließend transplantieren zu können. Zur gleichen Zeit wird die Leber des Empfängers explantiert, damit man den rechten Leberlappen des Spenders mittels Anastomosen im Bereich der Gefäße (Pfortader, Lebervene, Leberarterie) und Gallenwege an den Empfängerkreislauf anschließen kann. Nach erfolgreicher Leberlebendspende regenerieren sich die Organe im Normalfall sehr schnell (91–93).

1.4.1 Immunsuppression

Aktuell kommen verschiedene Gruppen an Immunsuppressiva nach einer Lebertransplantation zur Anwendung. Neben den Calcineurin-Inhibitoren (CNI) Tacrolimus und Ciclosporin und den m-TOR Inhibitoren Sirolimus und Everolimus werden beispielsweise MMF, Prednisolon oder Basiliximab verwendet. Welches Regime bevorzugt eingesetzt werden sollte ist derzeit umstritten, da sich Studienergebnisse zu diesem Thema stark unterscheiden und die verschiedenen Medikamente ein breites Nebenwirkungsprofil besitzen.

Tacrolimus und Ciclosporin beschleunigten beispielsweise im Rahmen von experimentellen Studien die Angiogenese und zeigten in Studien erhöhte Rezidivraten, wodurch der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung geäußert wurde. Dadurch wurde die Empfehlung herausgegeben, die Dosis der CNI frühzeitig nach einer Lebertransplantation zu reduzieren. Damit wollte man mögliche Tumorrezidive verhindern und einer Nierenschädigung, eine weitere Nebenwirkung dieser Medikamentenklasse, entgegenwirken (15,94–96).

Studien, die das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus und Ciclosporin miteinander vergleichen, unterscheiden sich in ihren Ergebnissen stark. Dadurch kann derzeit keine allgemeine Empfehlung für oder gegen eine der genannten Substanzen gegeben werden (97–100).

In zwei von drei HCCs kann eine Überexpression des mTOR Signalwegs nachgewiesen werden. Sirolimus und Everolimus greifen hier an und hatten in einigen Studien bereits einen antikanzerogenen Effekt (101–104).

Chinnakotla et al. konnten in einer großen Fall-Kontroll-Studie mit 227 Patienten zeigen, dass Patienten, die mit Sirolimus behandelt wurden, ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben hatten. Die 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate war in dieser Gruppe, verglichen mit den Patienten, die man mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF) behandelte, deutlich erhöht (1-JÜR 94 vs. 79%; 3-JÜR 85 vs. 66%; 5-JÜR 80 vs. 59%) (105).

Das in dieser Studie verwendete MMF ist ein Immunsuppressivum, das besonders in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Vorbeugung von Transplantatabstoßungsreaktionen gegeben wird. Der Einsatz von Kortikosteroiden ist sehr weit verbreitet, da man dadurch die Dosis anderer möglicherweise nebenwirkungsreichen Immunsuppressiva reduzieren kann. Neuere Studien belegen, dass ein frühzeitiges Absetzen der Steroidtherapie Vorteile bezüglich Rezidivfälle und Überleben mit sich bringt (100,106).

In einigen Studien war die HCC Rezidivrate nach einer Transplantation beim Einsatz von Sirolimus niedriger, verglichen mit einer Therapie mit CNI. Große randomisierte Studien fehlen aber hierzu, wodurch man derzeit noch keine Evidenzklasse 1a Empfehlungen geben kann (107–112). Ein weiterer Vorteil der m-TOR Inhibitoren gegenüber den Calcineurin-Inhibitoren ist die niedrige Nephrotoxizität und die fehlende Neurotoxicität (101).

Retrospektive Studien und nicht randomisierte prospektive Analysen konnten bereits zeigen, dass eine Kombination aus mTOR Inhibitoren und CNI eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und niedrigere Rezidivraten mit sich bringt. Meta-Analysen bestätigten diese Ergebnisse aber weitere Studien hierzu werden noch benötigt (113).

Insgesamt ist die Studienlage hinsichtlich der Therapie mit CNI und m-TOR Inhibitoren nicht eindeutig und es gibt derzeit keine allgemeinen Empfehlungen bezüglich deren Einsatz. Daher sind prospektiv randomisierte multizentrische Studien wichtig, um weitere Aussagen zur Rolle der Immunsuppression nach einer Transplantation machen zu können (95,103).

Diesem Zweck diente die vom Universitätsklinikum Regensburg initiierte „SILVER-Studie“, eine internationale Studie mit 525 LTx-Patienten mit HCC. Das Patientenkollektiv wurde vier bis sechs Wochen nach der Transplantation in zwei annähernd gleich große Gruppen randomisiert. Man konnte in Bezug auf das rezidivfreie Gesamtüberleben zwischen den mit Sirolimus behandelten Patienten und der Patientengruppe, die keine mTOR-Inhibitoren erhielten, keine Unterschiede feststellen. Betrachtete man jedoch das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach drei beziehungsweise fünf Jahren, so war auffällig, dass in der Sirolimus Gruppe bessere Ergebnisse erzielt werden konnten (114).

1.4.2 Komplikationen nach Lebertransplantation

Fortschritte im Bereich der Operationstechniken, der postoperativen Überwachung und der Immunsuppression konnten die Überlebenszeit nach einer Lebertransplantation in den letzten Jahrzehnten deutlich verlängern. Nichtsdestotrotz ist dieser große operative Eingriff mit vielen möglichen Komplikationen vergesellschaftet.

So entwickeln beispielsweise viele Patienten eine Narbenhernie, aufgrund der großen Laparotomie, oder Insuffizienzen im Bereich der perioperativ angelegten Anastomosen (115,116).

Häufig ist eine Hepatitis C Infektion ursächlich für die entstandene Leberzirrhose und das daraus resultierende HCC. Alle Patienten, bei denen im Serum Hepatitis C RNA (Ribonukleinsäure) nachgewiesen werden kann, entwickeln nach einer Lebertransplantation eine Reinfektion der Spenderleber, welche wiederum zu einer Zirrhose führen und für zwei Drittel aller Transplantatversagen verantwortlich gemacht werden kann. Bis 2011 waren PEG-IFN (Pegyliertes Interferon) und Ribavirin die Mittel der

Wahl, wobei seit kurzem neue antivirale Medikamente auf dem Markt sind, die direkt in den Replikationszyklus des Virus eingreifen und äußerst erfolgsversprechend sind (117,118).

Eine weitere Komplikation ist die aufgrund der Immunsuppression mit nephrotoxischen Substanzen häufig beobachtete Entwicklung eines Nierenversagens. Da zur Errechnung des MELD Scores unter anderem die Nierenfunktion eine Rolle spielt, haben Patienten mit schlechten Nierenwerten höhere Chancen ein Organ zu erhalten. Andererseits zeigte sich in einigen Studien aber, dass diese Patienten eine reduzierte postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit boten. Somit wird zwar die Mortalität auf der Warteliste reduziert, insgesamt sinkt jedoch dadurch das Gesamtüberleben nach der Transplantation (119). Ein weiterer Punkt, der maßgeblich den postoperativen Verlauf bestimmt, ist das Auftreten eines HCC Rezidivs, da in diesem Fall derzeit kaum Therapiemöglichkeiten bestehen und nur ein erneuter operativer Eingriff einen signifikanten Effekt erzielen kann (94,120).

1.4.2.1 Narbenhernie

Bezüglich der Inzidenz einer Narbenhernie nach einer Lebertransplantation gibt es, je nach Studie, stark schwankende Angaben, die von 5 bis 20 Prozent der Patienten reichen. Die Narbenhernie stellt nicht nur ein kosmetisches Problem dar, sondern kann auch zu intestinalen Beschwerden, Obstruktion oder Hautnekrosen führen. Um eine Lebertransplantation durchführen zu können, sind sehr ausgedehnte Schnitte notwendig, wodurch das Risiko einer Narbenhernie zusätzlich steigt. Risikofaktoren, die das Auftreten einer Narbenhernie noch wahrscheinlicher machen, sind unter anderem Übergewicht, männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Immunsuppression mit Sirolimus oder höhere Steroidgaben zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion (115,121–125).

1.4.2.2 Gallenwegskomplikation

Gallenwegskomplikationen treten nach einer Lebertransplantation zwar im Schnitt seltener auf als Narbenhernien, haben aber meist weitreichendere Folgen. Die zwei Methoden, um die Gallengänge von Spender und Empfänger zu verbinden, sind die End-End-Choledochocholedochostomie oder die Roux-en-Y-Hepaticojejunostomie (126). Im Bereich dieser Anastomosen kann man nach der Transplantation häufig Insuffizienzen und Stenosen beobachten. Weitere Probleme, die sich in diesen Bereichen ergeben können, sind Gallensteine oder ein biliäres Cast Syndrom, das mit lithogenem Material innerhalb des Gallenwegssystems assoziiert ist (126,127).

In früheren Studien wurde die Häufigkeit von Komplikationen im Gallengangssystem nach einer Lebertransplantation mit 6 bis 35 Prozent angegeben. Die große Streuung bezüglich der Inzidenz in den verschiedenen Arbeiten, ist unter anderem dadurch erklärbar, dass meist keine eindeutigen Definitionen existieren, ab wann von einer Gallengangsproblematik zu sprechen ist (126). Ein wichtiger Risikofaktor der Gallengangskomplikationen begünstigt, scheint jedoch ein höheres Spenderalter zu sein. Durch neuere Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTCD) konnte die Komplikationsrate gesenkt werden (128).

25 bis 50 Prozent der Patienten mit Gallengangstenosen weisen auch eine Stenose oder Thrombose der Arteria hepatica auf (126). Obwohl man diese Patienten mit Stents oder anderen Rekonstruktionen behandeln kann, benötigen fast alle eine Re-Transplantation, die unter anderem aufgrund der Gefahr einer biliären Sepsis mit einer Mortalität von 50 Prozent vergesellschaftet ist (127).

1.4.2.3 Fibrose aufgrund einer Hepatitis C Reaktivierung

Vor allem in Europa und den USA stellt die Hepatitis C Infektion eine der Hauptursachen für ein HCC dar. Das Problem bei einer Hepatitis C Infektion als Ursache für eine

Leberzirrhose, ist der auch nach der Transplantation verbleibende Virus im Körper des Empfängers, der im Laufe der Zeit zu einer erneuten Leberzirrhose führen kann (15).

Gane et al. beobachteten 149 Patienten, die mit einer Hepatitis C Infektion transplantiert wurden. Von den 130 Patienten, die nach über einem halben Jahr nach der Transplantation noch lebten, zeigten nur zwölf Prozent keinerlei Anzeichen einer chronischen Hepatitis C Infektion in der aktuellsten Leberbiopsie (mittlerer Beobachtungszeitraum 20 Mo.), 54 Prozent hatten eine milde und 27 Prozent entwickelten eine moderate chronische Hepatitis (mittlerer Beobachtungszeitraum 35 Mo.). Acht Prozent der Patienten hatten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 51 Monaten bereits wieder eine Leberzirrhose (129).

Aufgrund der persistierenden HCV Infektion und der damit verbundenen Leberschädigung, konnte man in Studien bei Hepatitis C infizierten Patienten eine um 23 Prozent erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit nach einer Lebertransplantation feststellen. Ein postoperatives Transplantatversagen trat 30 Prozent häufiger auf (130).

Die Hepatitis C Therapie befindet sich derzeit in einem starken Umbruch, da neue, interferonfreie, Medikamente auf den Markt gekommen sind. Mit Hilfe dieser Medikamente, beispielsweise Sofosbuvir, ist ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) von 89 bis 90 Prozent möglich. SVR liegt vor, wenn ein Patient mit Hepatitis C Infektion 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie ohne Virusnachweis im Blut ist (131).

1.4.2.4 Nierenversagen

Die Inzidenz eines Nierenversagens nach Transplantation wurde in einer großen Studie mit 36.849 Lebertransplantierten zwischen 1990 und 2000 untersucht. Chronisches Nierenversagen definierte man hier als eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≤ 29 ml/min/1,73m² oder eine Entwicklung eines terminalen Nierenversagens. Vor der Transplantation hatten 46 Prozent der LTx Patienten eine GFR von > 90 ml/min/1,73m² und 7,4 Prozent eine GFR von < 29 ml/min/1,73m². Von allen LTx Patienten hatten nach einem Jahr acht Prozent ein chronisches Nierenversagen und nach drei bzw. fünf

Jahren waren es bereits 14 bzw. 18 Prozent (RR nach LTx ein Nierenversagen zu entwickeln 3,78). In dieser Studie zeigte sich auch, dass das Risiko ein chronisches Nierenversagen zu entwickeln, während einer Cyclosporin Therapie höher ist als es bei einer Tacrolimus Therapie der Fall ist (RR 1,25, $p < 0,001$). Faktoren, die außerdem einen Progress zum Nierenversagen begünstigten, waren ein positiver Hepatitis C Test vor der Transplantation (RR 1,22), weibliches Geschlecht (RR bei männlichem Geschlecht 0,71), erhöhtes Alter (RR steigt alle zehn Jahre um 1,29), postoperatives akutes Nierenversagen (RR 2,11) und ein existierender Diabetes mellitus vor LTx (RR 1,39). Tritt ein chronisches Nierenversagen nach einer Transplantation auf, so steigt das Sterberisiko um den Faktor 4,55 (132).

In einer Studie von Sharma et al entwickelten 15 Prozent der Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation nicht auf Nierenersatzverfahren angewiesen waren, ein chronisches Nierenversagen (mittlere Zeit LTx bis Chronisches Nierenversagen 2,6 J.). Als chronisches Nierenversagen wurde in dieser Arbeit eine GFR < 30 ml/min, die länger als drei Monate bestand, der Einsatz von Nierenersatzverfahren oder eine Listung zur Nierentransplantation, definiert (133).

1.4.2.5 HCC-Rezidiv

Obwohl das tumorbefallene Organ bei einer Transplantation vollständig durch ein gesundes Organ ersetzt wird und präoperativ keine extrahepatische Metastasierung stattgefunden haben sollte (Milan-Kriterien), kommt es in einem doch beachtlichen Prozentsatz (15 - 20%) zu HCC Rezidiven in den transplantierten Organen.

Die wichtigsten Risikofaktoren stellten hier die Tumoranzahl, Größe der größten Läsion und das Alter der Spenderleber dar. Ebenso sind eine hochdosierte Immunsuppression (Tacrolimus $\geq 10\text{ng/ml}$; Ciclosporin $\geq 220\text{ ng/ml}$), präoperatives AFP $> 50\text{ ng/ml}$, schlecht differenziertes HCC und das Vorhandensein von mikrovaskulärer Invasion unabhängige Risikofaktoren, die das Auftreten eines Rezidivs wahrscheinlicher machen. Rezidive nach Resektion oder Ablation sind mit 70 Prozent weitaus häufiger und sind abhängig von der Gefäßinvasion und der Tumorgröße bzw. Herdzahl (15,66,96,134–137).

Aufgrund dieser hohen Rezidivraten, ist eine bildgebende Überwachung transplantierter Patienten und ein AFP Monitoring unerlässlich, um möglichst frühzeitig Rezidive zu erkennen (138). Einen Beleg für die Aussagekraft des AFP-Wertes auf die Rezidiv Wahrscheinlichkeit, konnte MacDonald et al. liefern. In der multivarianten Analyse der Patientendaten war der letzte AFP-Wert vor der Lebertransplantation der einzige signifikante Parameter, der ein HCC-Rezidiv vorhersagen konnte. Das Vorliegen eines Rezidivs war in dieser Studie der häufigste Grund nach der Transplantation zu versterben (65).

Einige Arbeiten konnten durch die histopathologische Aufarbeitung der Explantatleber feststellen, dass das HCC im Zuge der präoperativen Bildgebung oft als zu klein angegeben oder nicht alle Herde entdeckt wurden. Dies hat wiederum ein erhöhtes Rezidivrisiko zur Folge und vermindert das DFS (139).

So lag in einer Studie von Shah et al. mit 118 Patienten, die aufgrund eines HCCs innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, in 43 Prozent ein „Understaging“ vor, da sich die HCCs in diesen Fällen bereits in pT3/pT4 Stadien befanden (Tabelle 5). Diese 43 Prozent zeigten auch in der Follow up Zeit, die bei durchschnittlich 30 Monate lag, schlechtere Ergebnisse. Das 3-Jahres DFS (Disease-free survival) war in dieser Gruppe bei 64 Prozent, während es bei den richtig eingestuften Patienten 87 Prozent betrug ($p = 0,03$). Das Tumorausmaß wurde vor allem bei Patienten mit ≥ 2 Knoten, schnellem Tumorwachstum, vaskulärer Invasion und lappenüberschreitendem HCC falsch eingeschätzt (140).

Tabelle 5 T-Stadien beim HCC, modifiziert nach (141)

| Stadium | |
|---------|--|
| Tx | Keine Aussage über den Primärtumor möglich |
| T0 | Keine Anzeichen eines Primärtumors |
| T1 | Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion |
| T2 | Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren $< 5\text{cm}$ |
| T3a | Multiple Tumoren $> 5\text{cm}$ |
| T3b | Invasion größerer Äste der V. portae oder V. hepaticae |
| T4 | Tumor mit direkter Invasion von Nachbarorganen (außer Gallenblase), Perforation des viszeralen Peritoneums |

Das mittlere Überleben nach einem Rezidivereignis, das vor allem in den ersten zwei Jahren nach einer Transplantation diagnostiziert wird, liegt derzeit immer noch unter einem Jahr (7 – 18 Mo.) (142).

Bezüglich der Rezidivraten nach einer Lebendspende oder postmortalen Spende gibt es sehr widersprüchliche Daten und bis jetzt noch keine gute prospektiv randomisierte Studie, die beide Verfahren miteinander vergleicht (143–146).

1.4.3 Letalität

Aktuell ist es üblich, den Erfolg einer Therapie anhand dem “Disease-free survival” (DFS) zu messen. Dieser Wert kann leicht missverstanden werden, da er den Tod des Patienten und ein Rezidiv als gleichwertiges Ergebnis ansieht, das als Endpunkt definiert ist. Besser ist es also, das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben getrennt zu betrachten (15).

1.4.3.1 Letalität nach Transplantation

Die Collaborative Transplant Study (CTS), die 1982 initiiert wurde und bisher Daten aus 43 Ländern und über 500.000 Transplantationen umfasst, kommt derzeit auf 5-Jahres-Transplantatfunktionsraten nach einer Lebertransplantation von durchschnittlich 65,9 Prozent. In Deutschland liegt die Funktionsrate fünf Jahre nach einer Transplantation von Organen verstorbener Patienten bei 52,6 Prozent und nach einer Lebendspende bei 60,7 Prozent (58).

Wenn man Patienten, die vor der Transplantation innerhalb der Milan-Kriterien lagen transplantiert, kann man 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 75 bis 85 Prozent erreichen und 83 bis 92 Prozent der Patienten entwickeln in dieser Zeit keinen Rezidiv (147–149).

Eine Analyse von 34.324 Lebertransplantationen in den USA zwischen 1987 und 2001 ergab, dass die 5-Jahres-Überlebensrate im Patientenkollektiv, dass aufgrund eines HCCs transplantiert wurde von 25 auf 61 Prozent stark anstieg, während die Rate unter den restlichen Patienten konstant bei 71 Prozent blieb. Daraus kann man schlussfolgern, dass eine sorgfältigere Patientenauswahl mit Hilfe der Milan-Kriterien oder des Meld-Scores bessere Überlebensdaten generiert (150,151).

Mazzaferro et al. kam in einer großen Metaanalyse 15 Jahre nach Einführung der Milan-Kriterien auf 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 65 und 78 Prozent, wenn die Patienten sich vor der Transplantation innerhalb dieser Kriterien befanden. Im Vergleich dazu betrug in dieser Analyse die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation bei Patienten ohne Malignom 68 bis 87 Prozent (152).

Mit Hilfe der UCSF-Kriterien wurde ein Versuch unternommen, die Milan-Kriterien auszuweiten, ohne jedoch die Überlebensraten signifikant zu senken.

Einige Studien konnten zeigen, dass dieser Ansatz funktioniert. Duffy et al. teilte 467 Patienten anhand der Explantationsbefunde in drei Gruppen ein. Die Gruppe, die innerhalb der Milan-Kriterien lag, hatte ein 5-Jahres-Überleben von 86 Prozent, während die Gruppe außerhalb der Milan-Kriterien aber innerhalb der UCSF Kriterien 81 Prozent erreichte. Patienten die in keiner der beiden Gruppen waren hatten nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32 Prozent (153).

Die „Up-to-7“ Kriterien sind neben den UCSF-Kriterien ein weiterer Ansatz, das Patientenkollektiv, das für eine Transplantation im Rahmen eines HCCs in Frage kommen kann, zu optimieren. Eine Multicenter Studie von Mazzaferro et al. mit über 1000 Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, kam bei einer Transplantation innerhalb der „Up-to-7“ Kriterien und ohne mikrovaskuläre Invasion, zu einem 5-Jahres-Überleben von 71,2 Prozent. Damit unterschieden sie sich nicht signifikant von den Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien, unabhängig von mikrovaskulärer Invasion transplantiert wurden (5-Jahres-Überleben: 73,3%) (57).

Bezüglich dem Überleben nach einer Lebendleberspende, verglichen mit dem nach einer Postmortalspende, ist die Datenlage nicht eindeutig (61,143).

1.4.3.2 Letalität nach Resektion

Am wichtigsten für einen günstigen Verlauf ohne postoperatives Leberversagen sind laut einigen Studien ein normwertiges Bilirubin und die Abwesenheit von klinisch signifikanter portaler Hypertension. Treffen diese Voraussetzungen zu, steigt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion auf über 70 Prozent. Bei erhöhtem Bilirubin und portaler Hypertension hingegen, erreicht man unabhängig vom Child Status des Patienten nur Werte von unter 30 Prozent (66).

Das Überleben nach einer Resektion, wird maßgeblich vom Auftreten eines Rezidivs bestimmt (154). Die Anzahl der HCC-Herde und das Ausmaß des größten Herdes, wirken sich ebenfalls entscheidend auf die Prognose aus. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit HCC Herden < 2 cm bei 66 Prozent, bei Patienten mit Tumoren zwischen 2 – 5 cm bei 52 Prozent und bei einem HCC > 5 cm nur noch bei 37 Prozent (155–157).

In einer kleineren Studie, die 83 HCC-Patienten mit einer nicht zirrhotischen Leber umfasste, konnten nur 5-Jahres-Überlebensraten trotz R0-Resektion von knapp 40 Prozent erzielt werden. Gründe hierfür könnten eine möglicherweise aggressivere Tumorentität oder größere Karzinome sein. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 25 Monaten entwickelten in dieser Studie bereits 63 Prozent ein Rezidiv (158).

1.4.3.3 Letalität ohne Therapie

Wird ein HCC erst bei Symptomatik (z.B.: Juckreiz, B-Symptomatik, Ikterus) diagnostiziert, so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate null bis zehn Prozent (45). Bei rechtzeitiger Diagnostik und anschließender Resektion oder Transplantation kann man hingegen Werte von über 50 Prozent erreichen (15). Diese Zahlen zeigen, wie hoch die Letalität dieser Tumorentität ist, und wie wichtig es ist, die Diagnose möglichst früh zu stellen.

Bei einem singulären HCC mit einer Child A Zirrhose beispielsweise, beträgt das 5-Jahres-Überleben ohne Therapie bestenfalls 20 Prozent (159).

Patienten, die sich in der BCLC Klassifikation im mittleren Stadium befinden, haben eine 3 Jahres-Überlebensrate ohne Therapie von 50 Prozent und fortgeschrittene HCC Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 50 Prozent. Die mittlere Überlebensdauer von Patienten, die sich in der letzten Gruppe der BCLC Klassifikation befinden beträgt nur drei Monate (15).

Eine Metaanalyse von Enea et al. kam bei einem HCC im BCLC-B Stadium ohne Therapie auf eine 1-Jahres-Überlebensrate von 49,6 Prozent. Patienten mit HCC im BCLC-C Stadium kamen auf 25 Prozent und bei einem Tumor im BCLC-D Stadium war die 1-Jahres-Überlebensrate nur elf Prozent (160).

1.5 Fragestellung

Die zugrunde liegende Studie dieser Dissertation stellt eine retrospektive Untersuchung eines Patientenkollektivs dar, das aufgrund eines HCCs transplantiert wurde. Obwohl sich die Überlebenszeit bei diesen Patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, ist die postoperative Morbidität immer noch hoch.

Das Ziel dieser Studie war es, den Verlauf der Patienten nach einer Lebertransplantation zu beobachten und eine Risikopopulation zu detektieren, welche nach der Operation einen ungünstigeren Verlauf nimmt. Da viele Faktoren Einfluss auf den postoperativen Verlauf nehmen, ist es beim HCC besonders wichtig individuale Therapiekonzepte durchzuführen. So kann man möglicherweise anhand der gewählten Immunsuppression oder der durchgeführten Bridging-Verfahren Weichen für einen komplikationsarmen Verlauf nach der Transplantation stellen. Durch die Identifikation von Risikofaktoren, die mit einem schlechteren postoperativen Verlauf vergesellschaftet sind, ist es möglich selektiv Patienten hinsichtlich spezifischer Aspekte in der Betreuung nach Transplantation engmaschiger zu kontrollieren oder präventiv in den Verlauf einzutreten. Um diese Faktoren zu finden, wurden in dieser Studie präoperativ unter anderem Daten bezüglich angewandter Bridging-Verfahren, Tumorcharakteristika und Laborwerte gesammelt, um den Einfluss dieser Parameter auf den weiteren Verlauf untersuchen zu können. Im Rahmen des Follow-up Zeitraums wurde jeweils nach sechs Monaten, zwölf Monaten und fünf Jahren Laborwerte, neue Diagnosen und die eingesetzten Immunsuppressiva gesammelt und ausgewertet. Ein verstärkter Fokus wurde dabei auf häufig auftretende Komplikationen (Rezidiv, Narbenhernie, Niereninsuffizienz, Gallenwegskomplikation) gelegt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die Studie umfasste ein Kollektiv von 102 Patienten, die zwischen dem 24.02.1997 und 27.03.2014 am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) mit der Diagnose eines „Hepatozellulären Karzinoms“ lebertransplantiert wurden.

Die Namensliste der Patienten, die in dieser Aufnahme fanden, wurde halbjährlich von der chirurgischen EDV-Abteilung eingeholt.

Grundlage der Datenerhebung war das SAP-System des Universitätsklinikums Regensburg. Fehlende Werte wurden mit Hilfe des Mikrofilm-Archivs des Klinikums und in Zusammenarbeit mit der Klinischen Chemie ergänzt. Daten bezüglich der Leberspender und dem Verlauf auf der Warteliste erhielt man aus dem Transplantationsbüro des UKR.

Die Datenerfassung endete mit dem Tode des Patienten, oder zum festgelegten Endpunkt der Follow-up Recherche zum 10.02.2015.

Das Ethikkomitee der Universitätsklinik Regensburg prüfte die Studie und erteilte ein positives Ethikvotum (Ethikkommission an der Universität Regensburg, No. 14-101-0088).

2.1.1 Präoperativer Verlauf

Zu jedem Patienten wurden bestimmte Baseline Parameter und Laborwerte (s. Tabelle 6) erfasst, wobei der maximale Zeitraum zwischen Blutentnahme und Transplantation auf 14 Tage festgelegt wurde. Zur Definition der Normbereiche der jeweiligen Laborparameter, orientierte man sich an den Vorgaben der Labormedizin des UKR. Aus den ermittelten Laborwerten, errechnete sich die jeweilige GFR oder der spezifische MELD-Score (161,162). Für die Ermittlung der GFR wurde die vereinfachte Formel der

MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease) verwendet, die anhand der Parameter Alter, Serum-Kreatinin, Geschlecht und Hautfarbe (Es wurde immer von weißem Hauttyp ausgegangen) die jeweilige GFR ausrechnen konnte (163,164).

Der AFP-Wert, den man standardmäßig im Rahmen der HCC Diagnostik ermittelt, wurde außerdem mit in die Analyse aufgenommen. Hier legte man den maximalen Zeitraum zur Transplantation auf ein Jahr fest und verwendete den für das Universitätsklinikum Regensburg gültigen Normbereich, bis 8,1 ng/ml.

Zusätzlich wurde bei jedem Patienten die Ätiologie der Leberzirrhose und das Vorhandensein einer portalen Hypertension festgehalten. Diese lag definitionsgemäß vor, sobald der Patient in der präoperativen Diagnostik mindestens einen der unter dem Punkt „Portale Hypertension“ aufgeführten Kriterien erfüllte (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Präoperativ erfasste Parameter I

| Baseline | Labor | Ätiologie | Portale Hypertension |
|-----------------|------------------------|------------------|-----------------------------|
| Name | Kreatinin (mg/dl) | Äthyltoxisch | Thrombopenie |
| Vorname | INR | Hep. B | Aszites |
| Geschlecht | Bilirubin (mg/dl) | Hep. C | Umgehungskreisläufe |
| Geburtsdatum | Albumin (g/l) | Hep. C Genotyp | Splenomegalie |
| OP-Datum | GFR (ml/min) | Hämochromatose | |
| Alter bei OP | Thrombozyten (Tsd./µl) | | |

Ein weiteres Augenmerk wurde auf bestimmte Tumorparameter gelegt (s. Tabelle 7), die man durch eine möglichst effektive, und dem Operationszeitpunkt nahen Bildgebung ermitteln konnte. Anhand dieser Werte wurde überprüft, ob das HCC noch innerhalb der von Mazzaferro et. al festgelegten Milan-Kriterien lag (s. S. 15).

Neben Daten der jeweiligen Leberspender, erfasste man den Verlauf auf der Warteliste, inklusive dem aktuellsten E-MELD Score und vor der Transplantation durchgeführte Bridging Verfahren (s. Tabelle 7).

Tabelle 7 Präoperativ erfasste Parameter II

| Tumorparameter | Spenderdaten | Warteliste | Bridging |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| Betroffene Segmente | Spendertyp | Wartelisteneinschluss | RFA |
| Multifokal | Geschlecht | Zeit auf der Warteliste | Resektion |
| Tumogröße | Alter | Dringlichkeit | TACE |
| Milan-Kriterien | BMI | E-MELD | PEI |
| Zweitmalignom | Perfusion | | |
| | Qualität | | |

2.1.2 Operativer Verlauf

Perioperativ wurden unter anderem die Ischämie- und OP-Zeiten erfasst. Im Anschluss an die Transplantation wurde die Explantatleber histologisch aufgearbeitet und der jeweilige Befund vermerkt (s. Tabelle 8).

Tabelle 8 Perioperativ erfasste Parameter

| Histologie | Perioperativ |
|-------------------|--------------------------|
| T | Notfalleingriff |
| N | Op-Dauer (h:mm) |
| M | Tumorrhuptur |
| G | Pringledauer (min.) |
| L | Ischämiezeit kalt (min.) |
| V | Ischämiezeit warm (min.) |
| R | |

2.1.3 Postoperativer Verlauf

Nach der Transplantation legte man den Fokus unter anderem auf Komplikationen, die im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes diagnostiziert wurden. Die Einteilung erfolgte mit Hilfe des Klassifikationsmodells nach Clavien und Dindo, wobei das Hauptaugenmerk auf schwerwiegender Zwischenfälle gelegt wurde und daher nur Komplikationen ab der Stufe 3a erfasst wurden (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Clavien und Dindo Klassifikation, modifiziert nach (165)

| Grad | Definition |
|-------------|--|
| IIIa | Operative/Endoskopische/Radiologische Interventionen ohne Allgemeinanästhesie |
| IIIb | Operative/Endoskopische/Radiologische Interventionen mit Allgemeinanästhesie |
| IVa | Lebensbedrohliche Komplikationen, die Intensivaufenthalt nötig machen und ein Organ betreffen |
| IVb | Lebensbedrohliche Komplikationen, die Intensivaufenthalt nötig machen und mehrere Organe betreffen |
| V | Tod des Patienten |

Ein weiterer Aspekt, der postoperativ abgefragt wurde, war neben der Krankenaufenthaltsdauer und der Überlebenszeit, das Auftreten eines Rezidivs und die Notwendigkeit einer erneuten Transplantation.

2.1.4 Komplikationen und Immunsuppressiva im Follow up Zeitraum

Nach jeweils 6 Monaten (\pm 1 Monat), 12 Monaten (\pm 2 Monate) und 5 Jahren (\pm 6 Monate) nach der Transplantation, wurden bei allen Patienten, die zu diesen Zeitpunkten noch lebten und sich einer Kontrolluntersuchung unterzogen, bestimmte Parameter erhoben (s. Tabelle 10). Diese umfassten unter anderem den Einsatz von Immunsuppressiva, Komplikationen und ausgewählte Laborparameter. Bei Patienten, bei denen in mindestens einem der drei Follow up Zeitpunkte eine GFR unter 30 ml/min gemessen wurde und die vor der Transplantation keine GFR unter 30 ml/min hatten, wurde ein Nierenversagen diagnostiziert.

Tabelle 10 Follow-up Parameter

| Immunsuppressiva | Komplikationen | Labor | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| Ciclosporin | HCC-Rezidiv | Kreatinin (mg/dl) | Allgemeinzustand |
| Tacrolimus | Nierenversagen | INR | Aszites |
| Sirolimus | Hep. C Reaktivierung | Bilirubin (mg/dl) | |
| Everolimus | Gallenwegserkrankungen | Albumin (g/l) | |
| Steroide | Narbenhernie | GFR (ml/min) | |
| MMF | | | |

2.2 Statistische Analyse

Alle Daten wurden in einer Excel Tabelle (Microsoft Office Excel 2013) gesammelt und mittels der Software IBM SPSS Statistics Version 21 ausgewertet.

Die Darstellung von deskriptiven Daten erfolgte durch die Angabe des Mittelwerts \pm Standardabweichung, Median und Range.

Die statistische Auswertung der nominalen Daten erfolgte durch die Erstellung von Kreuztabellen und mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests, der eine Aussage darüber erlaubt, ob die beobachteten Häufigkeiten sich signifikant von denen unterscheiden, die man erwarten würde. Falls erforderlich wurde anhand des T-Tests ein Mittelwertvergleich durchgeführt und bei einer Fallzahl < 60 die Kontinuitätskorrektur verwendet. Die skalaren Daten wurden mit Hilfe der Korrelation nach Spearman oder Pearson auf Zusammenhänge hin überprüft, wobei der Test nach Spearman nur beim Vergleich zwischen zwei normalverteilten Variablen durchgeführt wurde. Mittels der einfaktoriellen ANOVA wurden Korrelationen zwischen nominalen und skalaren Werten analysiert. Die Darstellung von Überlebenszeiten erfolgte durch Kaplan-Meier-Überlebenskurven und dem Vergleich mittels dem Log-Rank-Test.

Das statistische Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei $p < 0,05$ festgesetzt.

Zur schriftlichen Ausarbeitung dieser Arbeit verwendete man das Programm Microsoft Office Word 2013, während die Literatur durch das Programm Citavi 4 verwaltet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenbeschreibung

Das mittlere Alter der 102 Patienten lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei $57,8 \pm 7,5$ Jahre (Median 59 J.), wobei die Altersspanne von 24,5 bis 70 Jahren reichte. 78,4 Prozent dieser Patienten waren männlich und 21,6 Prozent weiblich.

3.1.1 Präoperativ

Bei den meisten der untersuchten Patienten hatte sich das HCC auf dem Boden eines Alkoholmissbrauchs oder einer Hepatitis-C-Infektion entwickelt (s. Abbildung 2). 73 Prozent der Hepatitis C Infizierten Patienten litten am Genotyp I, 18 Prozent am Genotyp II und 9 Prozent hatten den Hepatitis C Genotyp III.

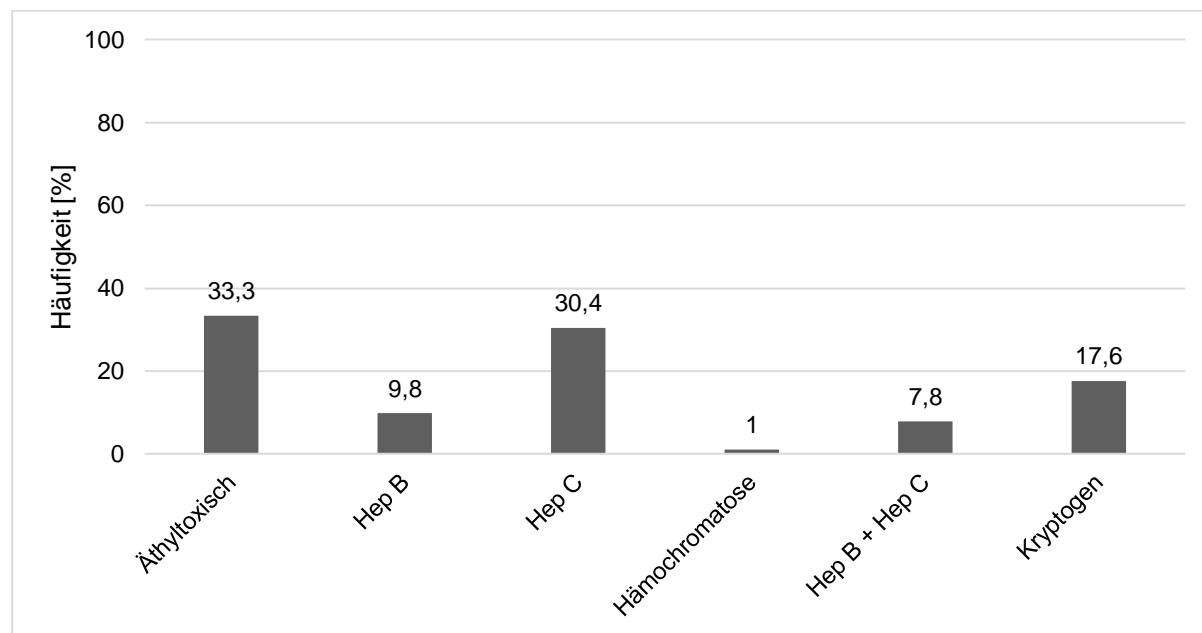


Abbildung 2 Ätiologie

4,9 Prozent der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Transplantation neben dem HCC bereits eine weitere maligne Erkrankung.

Bei 99 Prozent bestand eine Leberzirrhose und alle Patienten, bei denen ausreichend Daten vorhanden waren ($n = 93$), erfüllten die klinischen Kriterien einer portalen Hypertension (Aszites: 67,1%, Splenomegalie: 78,0%, Varizen: 94,0%).

Die durchschnittlichen Laborwerte der analysierten Patienten, sind in Tabelle 11 aufgeführt, wobei man sich bei der Festlegung der Normbereiche an die Werte des Instituts für klinische Chemie und Labormedizin des Universitätsklinikums Regensburg orientierte:

- Kreatinin (mg/dl): männl.: 0,5 – 1,1; weibl.: 0,5 – 0,9
- INR: 0,85 – 1,15;
- Bilirubin (mg/dl): bis 1
- Albumin (g/l): 37 – 53
- GFR (ml/min): männl.: > 95, weibl.: > 110; Ab 30. Lj. sinkt Normbereich jedes Jahr um 10 ml/min
- Thrombozyten (Tsd./ μ l): 130 – 440
- AFP (ng/ml): bis 8,1

Anhand dieser Werte wurde der jeweilige MELD-Score berechnet, wobei bei Patienten mit lückenhaften Laborwerten der zuletzt in der Eurotransplantationsliste erfasste MELD-Score in die statistische Analyse aufgenommen wurde.

Tabelle 11 Labor präoperativ

| | n* | Mittelwert | SD | Median | Range | Außerhalb Normwert [%]** |
|--|----|------------|---------|--------|------------|--------------------------|
| Meld-Score | 98 | 17 | ± 9 | 14 | 6 – 40 | |
| Kreatinin (mg/dl) | 90 | 1,2 | ± 0,7 | 1 | 0,5 - 4,5 | 38,9 |
| INR | 85 | 1,7 | ± 0,7 | 1,4 | 1 – 5 | 82,4 |
| Bilirubin (mg/dl) | 89 | 5,8 | ± 8 | 2,2 | 0,4 - 40,2 | 84,3 |
| Albumin (g/l) | 87 | 31,7 | ± 6,7 | 30,3 | 18 - 47,2 | 77,0 |
| GFR (ml/min) | 90 | 75,1 | ± 33,7 | 75,4 | 12 – 186 | 48,9 |
| Thrombozyten (Tsd./μl) | 93 | 86,4 | ± 53,9 | 74 | 11 – 255 | 81,7 |
| AFP (ng/ml) | 82 | 72,3 | ± 236,2 | 7,5 | 1 – 1762 | 44,4 |

*: vorhandene Werte; **: Anteil an vorhandenen Werten

Neben den Laborwerten wurde präoperativ besonderer Wert auf das Ausmaß des Tumors gelegt. So lag der durchschnittliche Durchmesser des größten HCC-Herdes vor der Transplantation bei $2,7 \pm 1,3$ cm (n = 49; Median: 2,4 cm; Range: 1- 6,2 cm). Bei 49 Prozent der Patienten, bei denen unmittelbar präoperativ hepatozelluläre Karzinomherde nachgewiesen wurden, konnte ein multifokales HCC diagnostiziert werden. In 44 Prozent der Fälle konnte im Rahmen der Bildgebung vor der Transplantation keine Raumforderung oder ein vitales HCC festgestellt werden. In diesen Fällen war es gelungen, durch Therapien vor der Transplantation, das in der Vorgeschichte sicher diagnostizierte HCC, soweit zurückdrängen, dass es mittels Bildgebung nicht mehr nachzuweisen war.

In der vorliegenden Studie waren 86,3 Prozent aller Leberspenden Postmortalspenden und 13,7 Prozent Lebendspenden. Alle Patienten, die eine Postmortalspende erhielten erfüllten die Milan-Kriterien, in der Gruppe der Patienten, die eine Lebendspende erhielten, nur 40 Prozent.

Bezüglich der Spenderdaten wurde auf die Eurotransplant Datenbank zurückgegriffen. Hier ergab sich ein durchschnittliches Alter der Spender von $50,6 \pm 14,5$ Jahren (n = 102; Median: 51,5 J.; Range: 17 – 75 J.). Im Mittel waren die Organspender $7,3 \pm 15,1$ Jahre jünger als die Empfänger. Von allen Spendern waren 52 Prozent männlich, 48 Prozent weiblich und der mittlere Body-Mass-Index (Körpergewicht [kg] \div (Körpergröße [m])²) lag bei $26,1 \pm 3,7$ (n = 102; Median: 26; Range: 19 - 36). Anhand der Explantationsberichte, konnten Aussagen über die Perfusion und Qualität der Spenderleber gemacht werden. Bei 95,2 Prozent der Patienten mit ermittelter Perfusionsqualität wurde eine gute, bei 4,8 Prozent eine akzeptable Perfusion ermittelt. Betrachtet man die Qualität der Spenderleber, so zeigten 78,5 Prozent eine gute und 21,5 Prozent eine akzeptable Qualität.

Neben dem unmittelbar präoperativen Verlauf der Patienten analysierte man den Zeitraum, in dem die Patienten auf der Transplantationsliste gelistet waren. Dieser betrug durchschnittlich $10,7 \pm 12,1$ Monate (n = 101; Median: 6,5 Mo.; Range: 0 – 71 Mo.). Bei allen Patienten wurde der letzte, in der Eurotransplant Datenbank erfasste E-MELD-Score vor der Transplantation, gesucht und ein mittlerer Score von $28,8 \pm 5,5$ (n = 53; Median: 28; Range: 22 - 40) ermittelt.

Häufig werden vor der Transplantation zusätzliche Therapien durchgeführt, die das Ziel haben, den Tumor zu verkleinern oder ganz zu entfernen (s. 1.3.4). 77,5 Prozent der Patienten in dieser Studie erhielten eines oder mehrere dieser Bridging- bzw. Downstaging-Therapien. So wurde beispielsweise bei 60 der 102 Patienten eine TACE durchgeführt. Das Spektrum der angewendeten Verfahren ist in Abbildung 3 Angewandte Bridgingverfahren gezeigt, wobei vereinzelt pro Patient mehr als eine Therapieform durchgeführt wurde. Der Einfluss dieser Downstaging-Therapien auf das langfristige Überleben ist jedoch noch nicht endgültig geklärt. Mittlerweile zeigen Studien, dass man durch die erfolgreiche Anwendung dieser Maßnahmen vor der Transplantation bessere Überlebensraten erzielen kann. Möglicherweise liegt aber auch bei dieser Patientengruppe, bei der diese Verfahren Erfolg zeigen, grundsätzlich eine günstigere Tumorbiologie vor, die unabhängig von der Durchführung eines Bridgingverfahrens zu besseren Verläufen nach der Transplantation führen würde. (71,166,167).

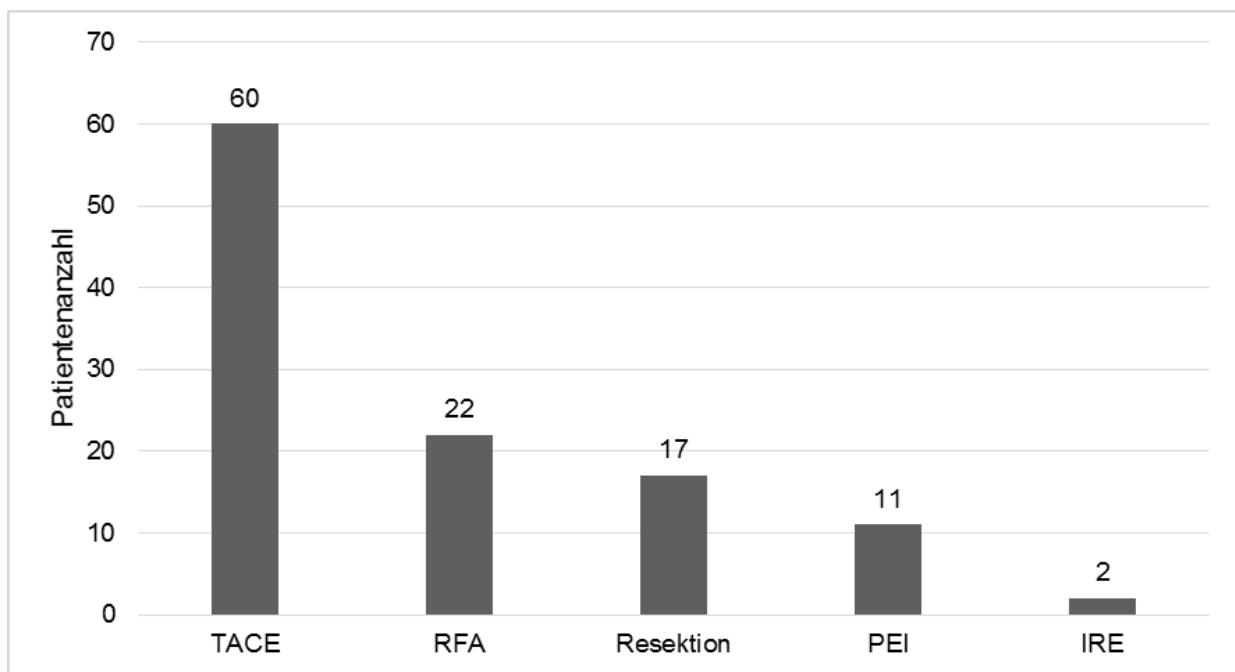


Abbildung 3 Angewandte Bridgingverfahren

3.1.2 Operativer Verlauf

Die durchschnittliche Transplantationsdauer lag bei 5 h 1 min \pm 1 h 30 min (n = 102; Median: 4h 45min; Range: 2h 40min – 10h 6min).

Bezüglich der Ischämiezeiten ist auf Tabelle 12 zu verweisen, wobei vor allem die „Pringle-Dauer“ und die „kalte Ischämiezeit“ bei vielen Patienten nicht eruiert werden konnte.

Tabelle 12 Ischämiezeiten

| | [n]* | Mittelwert | SD | Median | Range |
|-------------------------|------|------------|-------------|--------|----------|
| Pringle-Dauer [min] | 11 | 93,1 | \pm 50,9 | 74 | 38 – 215 |
| Ischämiezeit kalt [min] | 44 | 533,2 | \pm 130,5 | 542,5 | 67 – 857 |
| Ischämiezeit warm [min] | 81 | 55 | \pm 16,7 | 53 | 29 – 116 |

*vorhandene Werte

Im Zuge der histologischen Aufarbeitung der explantierten Empfängerorgane, wurde unter anderem die TNM-Klassifikation bestimmt (Tabelle 5, Tabelle 13, Tabelle 14). In 31,4 Prozent der Fälle konnte histologisch keine Malignität gefunden werden, weshalb das HCC dieser Patienten in Tabelle 14 als Stadium T0 gewertet wurde.

Tabelle 13 G-/L-/V-/R-Status, modifiziert nach (36, 141, 168)

| | |
|----|--|
| G1 | Gut differenziert |
| G2 | Mäßig differenziert |
| G3 | Gering differenziert |
| G4 | Nicht differenziert |
| L0 | Keine Tumorzellen in Lymphbahn |
| L1 | Tumorzellen in Lymphbahn |
| V0 | Keine Veneninvasion |
| V1 | Mikroskopisch nachweisbare Veneninvasion |
| V2 | Makroskopisch erkennbare Veneninvasion |

Tabelle 14 Histologie der Explantatleber

| | T (n = 99) | G (n = 66) | L (n = 60) | V (n = 61) |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0 | 32 | | 58 | 44 |
| 1 | 21 | 12 | 2 | 15 |
| 2 | 36 | 43 | | 2 |
| 3 | 10 | 11 | | |

3.1.3 Postoperativer Verlauf

Die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus nach der Lebertransplantation betrug 42 ± 29 Tage ($n = 102$; Median: 32 T.; Range: 2 – 135 T.) und die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag bei 14 ± 16 Tagen ($n = 101$; Median: 8 T.; Range: 1 – 71 T.).

Postoperativ wurden die Komplikationen, die während des stationären Aufenthalts, der im Rahmen der Lebertransplantation erforderlich war, nach dem Schema von Clavien und Dindo (s. Tabelle 9) erfasst und in die verschiedenen Gruppen aufgeteilt (s. Abbildung 4).

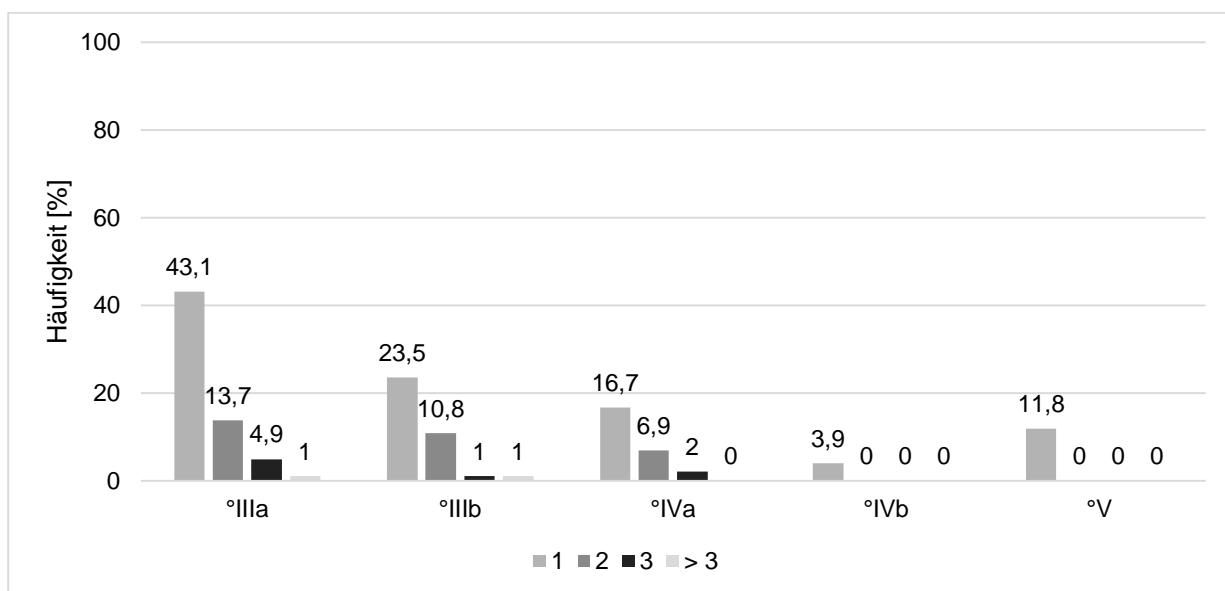


Abbildung 4 Stationäre Komplikationen nach Clavien und Dindo

Bei elf Patienten war aufgrund schwerwiegender Komplikationen eine erneute Lebertransplantation erforderlich und 12 der 102 Patienten verstarben perioperativ im Uni-klinikum Regensburg.

Die mittlere Beobachtungszeit der 61 Patienten, die am 10.02.2015 noch am Leben waren, lag bei $4,7 \pm 3,5$ Jahre (Median: 4,3 J.; Range: 0 – 15,6 J.).

Ein weiterer Wert, der erfasst wurde, war der im Arztbrief beschriebene Allgemeinzustand des Patienten (gut – reduziert – stark reduziert). Dieser besserte sich im Mittel mit dem Abstand zur Transplantation. Sechs Monate nach der Operation befanden sich 78,2 Prozent in einem guten Allgemeinzustand, während der Wert fünf Jahre danach bei 90,6 Prozent lag.

3.1.3.1 Immunsuppression

In dieser Studie wurde die Immunsuppression nach sechs, zwölf Monaten und fünf Jahren analysiert (s. Abbildung 5). Zur Analyse der immunsuppressiven Therapie konnten Daten von 77, 73 und 28 Patienten (6 Mo., 12 Mo., 5y.) verwendet werden.

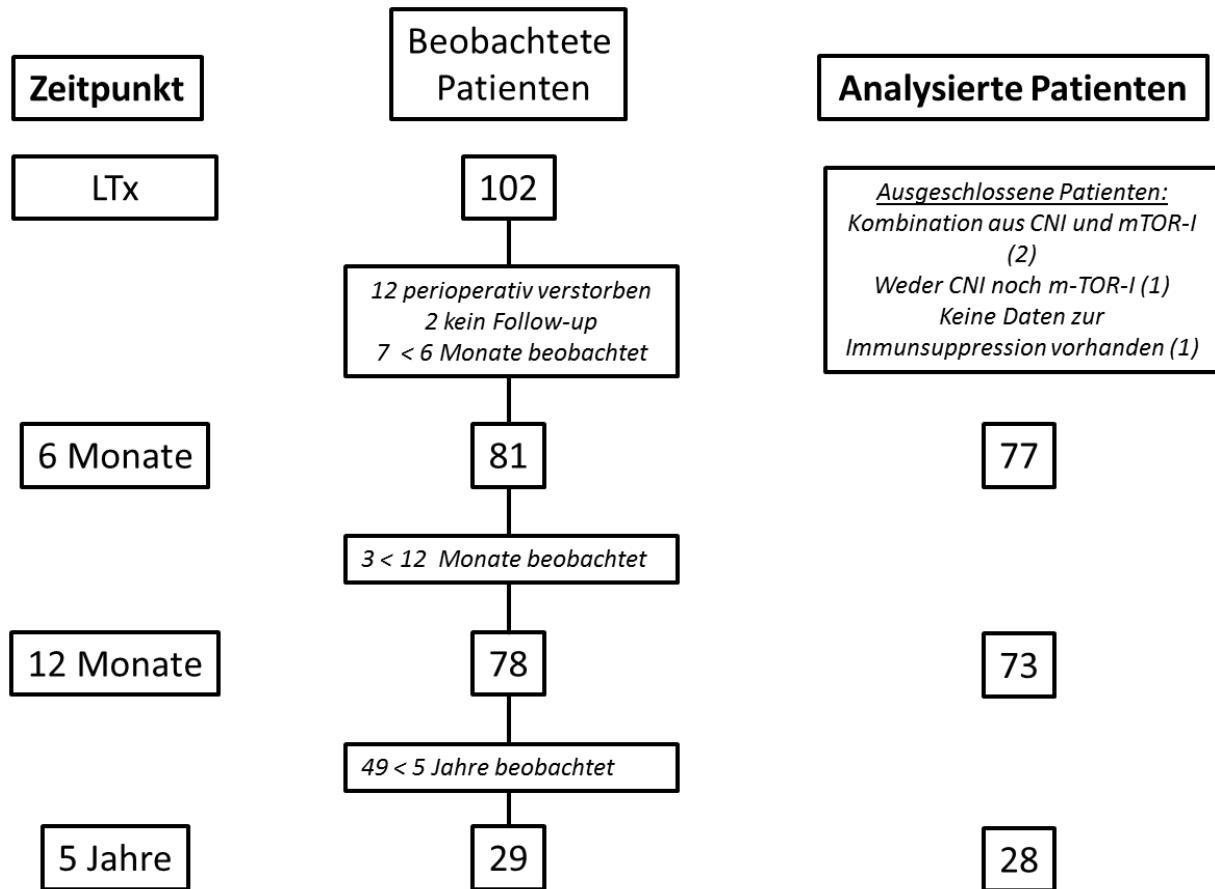


Abbildung 5 Immunsuppressiva (Analysierte Patienten)

Anhand der Analyse der immunsuppressiven Therapie zu den jeweiligen festgelegten Follow-up Terminen, konnte folgender, in Abbildung 6, erkennbarer Verlauf beobachtet werden.

Von den 77 Patienten, die zum Follow-up Zeitpunkt nach sechs Monaten untersucht wurden, erhielten 57 Patienten (74%) eine mTOR-I freie Immunsuppression mit CNI und 20 (26%) eine CNI freie Immunsuppression mit mTOR-I. Nach zwölf Monaten wechselte man bei sechs Patienten das immunsuppressive Regime (4 von CNI auf mTOR-I und 2 von mTOR-I auf CNI). Am letzten Follow-up Zeitpunkt nach fünf Jahren erhielten 20 Patienten (71,4%) eine CNI Therapie.

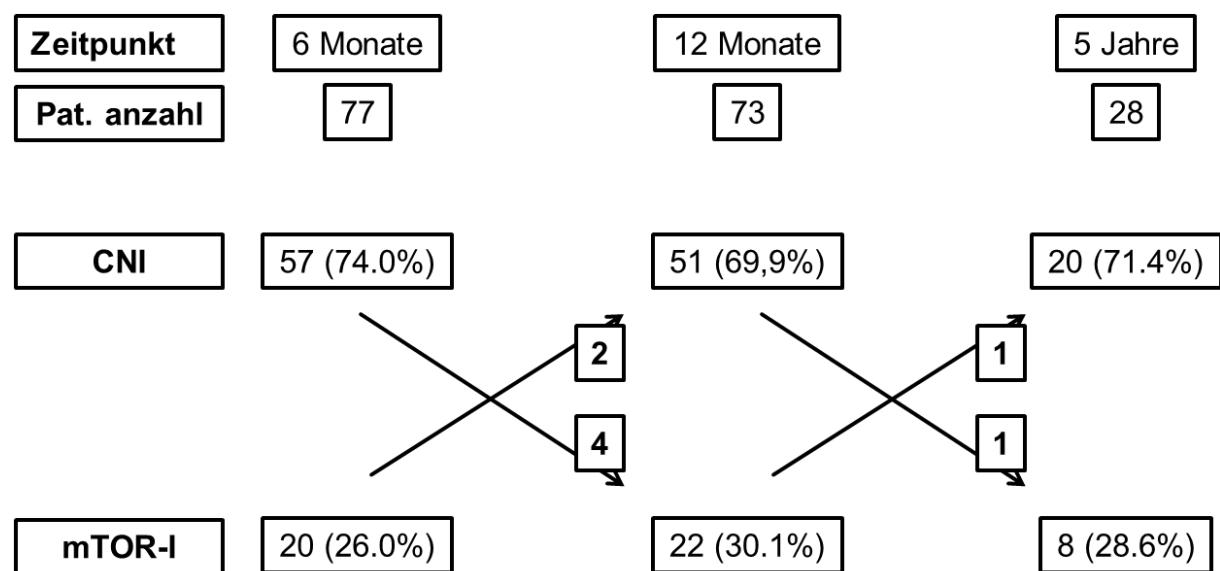


Abbildung 6 Verlauf immunsuppressives Regime

Abbildung 7 zeigt die Verwendung der jeweiligen Immunsuppressiva, abhängig vom Follow-up Zeitraum. Hier fiel das kontinuierliche Ausschleichen der Steroide und MMF auf, während der Einsatz der übrigen immunsuppressiven Therapie nur leicht abnahm. Neben CNI oder mTOR-I wurde den Patienten entweder Steroide (20%), MMF (23,5%) oder eine Kombination aus beiden Medikamenten (42,4%) verabreicht. Bei 14,1 Prozent wurde auf den Einsatz von MMF oder Steroiden gänzlich verzichtet.

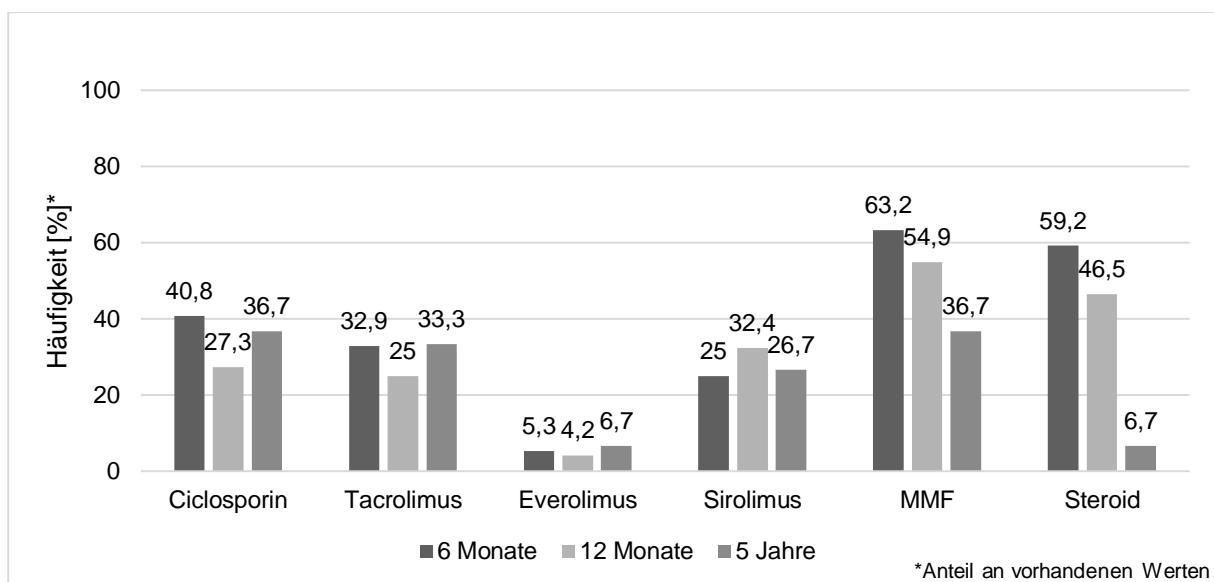


Abbildung 7 Immunsuppressiva im Follow-up Zeitraum

3.1.3.2 Komplikationen und Überleben

Neben der Dokumentation des immunsuppressiven Regimes, wurde anhand der Arztbriefe, zu jedem der drei festgelegten Follow-up Zeitpunkte überprüft, ob es zu bestimmten Auffälligkeiten im Verlauf nach der Transplantation gekommen war. Hier standen vor allem die in Abbildung 8 aufgeführten Komplikationen im Vordergrund. Daten zu dieser Fragestellung, konnten von knapp 90 Patienten erhoben werden, da Patienten, die perioperativ verstarben, nicht aufgenommen wurden und bei einzelnen Patienten über den Follow-up Verlauf keine Aussage getroffen werden konnte. Zur Analyse einer Reaktivierung der Hepatitis C Infektion wurden nur Patienten mit bekannter Hep. C Ätiologie aufgenommen, wodurch die untersuchte Patientenzahl in Abbildung 8, bezüglich diesen Aspektes, auf 34 schrumpfte.

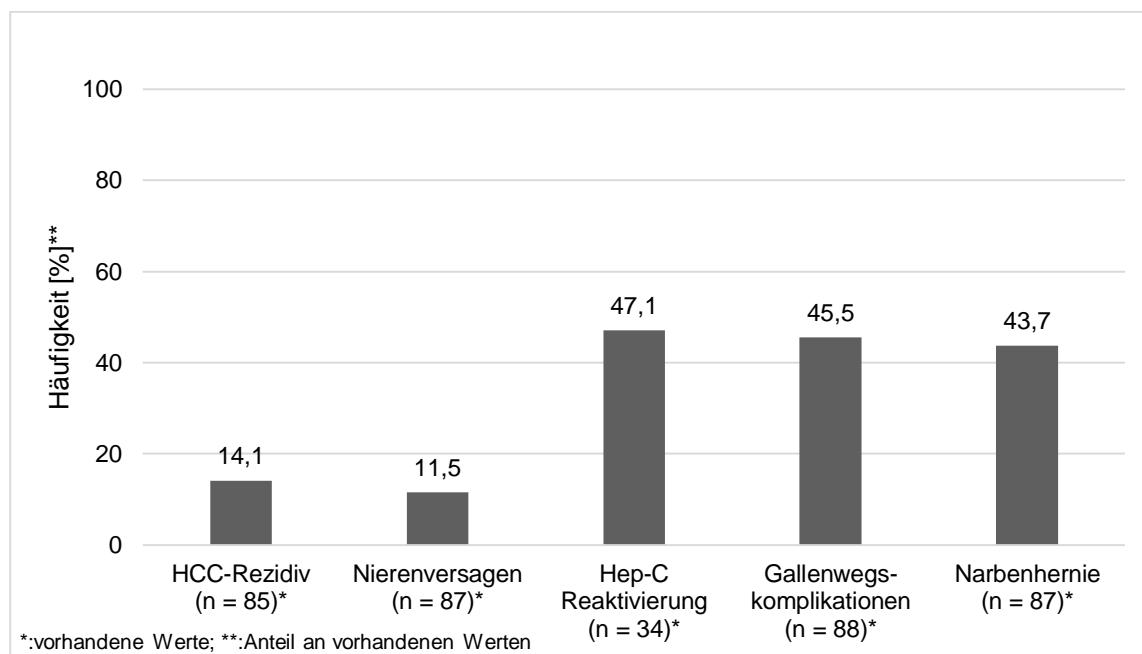


Abbildung 8 Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum

Anhand von Kaplan-Meier Überlebenskurven konnte man Aussagen zu Überlebensdaten machen. So lag die 1-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation in dieser Studie bei 82 Prozent. Nach drei Jahren lebten noch 65 Prozent und nach fünf Jahren konnte eine Überlebensrate von 59 Prozent erreicht werden. Das mittlere Überleben der analysierten Patienten lag bei neun Jahren, während das mittlere rezidivfreie Überleben bei 7,4 Jahren lag (s. Abbildung 9).

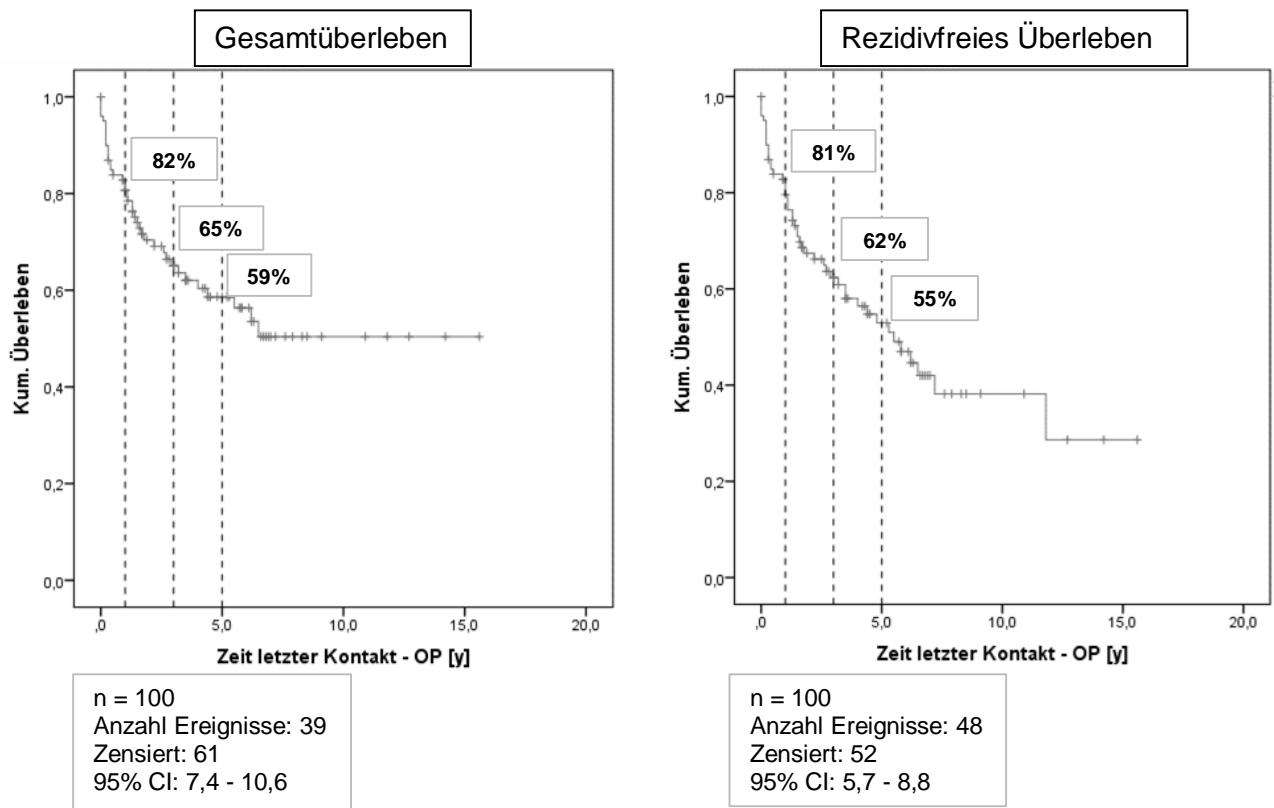


Abbildung 9 Kaplan-Meier Überlebenskurven

Von den 39 Patienten, die im Follow-up Zeitraum verstarben, lag die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Transplantation bei nur $1,6 \pm 1,8$ Jahren (Median: 1,1 J.; Range: 0 – 6,5 J.). Bei 2 Patienten war der Patientenstatus aufgrund fehlender Daten unklar.

3.1.3.3 Gegenüberstellung Postmortalspende vs. Lebendspende

Die Leberlebendspende (LDLT = Living donor liver transplantation) kann unabhängig von der Höhe des MELD-Scores und mit einer durchschnittlich kürzeren Wartezeit (in dieser Studie 6,9 Mo. vs. 11,3 Mo.) auf das Organ durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit, erhielten 14 der 102 Patienten eine Lebendspende, wobei das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad in dieser kleineren Gruppe weiter fortgeschritten war (s. Tabelle 15). Weitere Unterschiede der LDLT gegenüber der Postmortalspende (DDLT = Deceased donor liver transplantation) ergaben sich im Hinblick auf die jeweiligen Spender und Wartelistenzeiten (s. Tabelle 16, Tabelle 17). Hier fällt auf, dass die Qualität und Perfusion der Lebendleberspenden besser war und keine Re-Transplantation durchgeführt werden musste.

Tabelle 15 Tumorcharakteristik DDLT - LDLT

| | | DDLT (n=88) | | LDLT (n=14) |
|-----------------------|-------|-------------|-------|-------------|
| | [n] * | %** | [n] * | %** |
| Multifokal | 85 | 25,9% | 13 | 38,5% |
| Außerhalb Milan | 83 | 0% | 14 | 42,9% |
| AFP erhöht | 78 | 33,3% | 12 | 41,7% |
| T-Stadium | 85 | | 14 | |
| T1 | 19 | 22,4% | 2 | 14,3% |
| T2 | 30 | 35,3% | 6 | 42,9% |
| T3 | 6 | 7,1% | 4 | 28,6% |
| Kein sichtbarer Tumor | 30 | 35,3% | 2 | 14,3% |
| G-Stadium | 84 | | 14 | |
| G1 | 11 | 13,1% | 1 | 7,1% |
| G2 | 34 | 40,5% | 9 | 64,3% |
| G3 | 9 | 10,7% | 2 | 14,3% |
| Kein sichtbarer Tumor | 30 | 35,7% | 2 | 14,3% |

*vorhandene Werte; **:Anteil an vorhandenen Werten;

Tabelle 16 Transplantationsdetails DDLT – LDLT I

| | DDLT (n=88) | | | | | LDLT (n=14) | | | | |
|------------------------|-------------|------------|--------|--------|-------|-------------|------------|--------|--------|-------|
| | n* | Mittelwert | SD | Median | Range | n* | Mittelwert | SD | Median | Range |
| Spenderalter | 88 | 52,1 | ± 14,1 | 54 | 17-75 | 14 | 41 | ± 13,4 | 43 | 24-61 |
| Spender-BMI | 88 | 26,3 | ± 3,8 | 26 | 19-36 | 14 | 24,9 | ± 2,5 | 25 | 21-29 |
| Wartezeit [Mo.] | 88 | 11,3 | ± 12,3 | 7,2 | 0-71 | 13 | 6,9 | ± 9,8 | 3,3 | 0-34 |

*: vorhandene Werte

Tabelle 17 Transplantationsdetails DDLT - LDLT II

| | DDLT (n=88) | | LDLT (n=14) | |
|---------------------------|-------------|-------|-------------|------|
| | [n] * | %** | [n] * | %** |
| Spender | | | | |
| Männlich | 88 | 52,3% | 14,00 | 50% |
| Teilspende | 88 | 3,4% | 14 | 100% |
| Gute Perfusion | 83 | 95,2% | 14 | 100% |
| Gute Qualität | 79 | 78,5% | 14 | 100% |
| Re-Transplantation | 88 | 12,5% | 14 | 0% |

*vorhandene Werte; **:Anteil an vorhandenen Werten;

3.1.3.4 Postoperativer Verlauf ausgewählter Laborparameter

Tabelle 18 zeigt die Durchschnittswerte aller ermittelten Laborparameter, unabhängig davon, ob bei manchen Patienten einzelne Werte fehlen. Dabei fiel auf, dass sich der Kreatinin-Wert und dementsprechend die GFR im Beobachtungszeitraum verschlechterten und im Durchschnitt immer unter dem Normwert blieben. Albumin und INR waren nach der Transplantation stets normwertig, während das präoperativ stark erhöhte Gesamt-Bilirubin sich im Zeitraum nach der Transplantation kontinuierlich verbesserte.

Tabelle 18 Laborwerte gesamt

| | | Kreatinin (mg/dl) | INR | Bilirubin (mg/dl) | Albumin (g/l) | GFR (ml/min) |
|----------------|---------|----------------------|-----------|----------------------|------------------|-----------------|
| Prä-OP | n* | 90 | 85 | 89 | 87 | 90 |
| | Mw ± SD | 1,2 ± 0,7 | 1,7 ± 0,7 | 5,8 ± 8 | 31,7 ± 6,7 | 75,1 ± 33,7 |
| | Median | 1 | 1,4 | 2,2 | 30,3 | 75,4 |
| | Range | 0,5 - 4,5 | 1 - 5 | 0,4 - 40,2 | 18 - 47,2 | 12 - 186 |
| 6 Mo. | n* | 72 | 67 | 73 | 68 | 72 |
| | Mw ± SD | 1,3 ± 0,6 | 1,0 ± 0,3 | 1,4 ± 2,2 | 40 ± 5,7 | 69,4 ± 29,7 |
| | Median | 1,1 | 1 | 0,6 | 40,6 | 64 |
| | Range | 0,6 - 3,7 | 0 - 3 | 0,2 - 11,5 | 90 - 50,7 | 16,5 - 150,8 |
| 12 Mo. | n* | 67 | 65 | 69 | 67 | 67 |
| | Mw ± SD | 1,2 ± 0,6 | 1,1 ± 0,4 | 1,1 ± 2,2 | 39,9 ± 5,4 | 66,4 ± 25,2 |
| | Median | 1,1 | 1 | 0,6 | 40,9 | 64,1 |
| | Range | 0,5 - 3,9 | 0,9 - 3,9 | 0,3 - 17,7 | 23,7 - 51,6 | 11,8 - 127,9 |
| 5 Jahre | n* | 29 | 26 | 28 | 27 | 29 |
| | Mw ± SD | 1,4 ± 0,8 | 1 ± 0,2 | 0,7 ± 0,5 | 38,2 ± 5,3 | 62,7 ± 21,7 |
| | Median | 1,1 | 1 | 0,5 | 37,8 | 65,2 |
| | Range | 0,7 - 5,2 | 0,9 - 1,6 | 0,3 - 2,8 | 26,5 - 47 | 8,6 - 93,5 |

*: vorhandene Werte

Nach listenweisem Fallausschluss, blieben 14 Patienten übrig, bei denen zu allen Zeitpunkten alle Laborparameter vermerkt waren. Nahm man zusätzlich die Patienten mit auf, bei denen nur einzelne Laborparameter zu allen Zeiten vorlagen, so ergaben sich folgende Boxplots (Abbildung 10 -Abbildung 14). Diese Grafiken zeigen ähnliche Trends, wie sie in Tabelle 18 bereits beschrieben wurden.

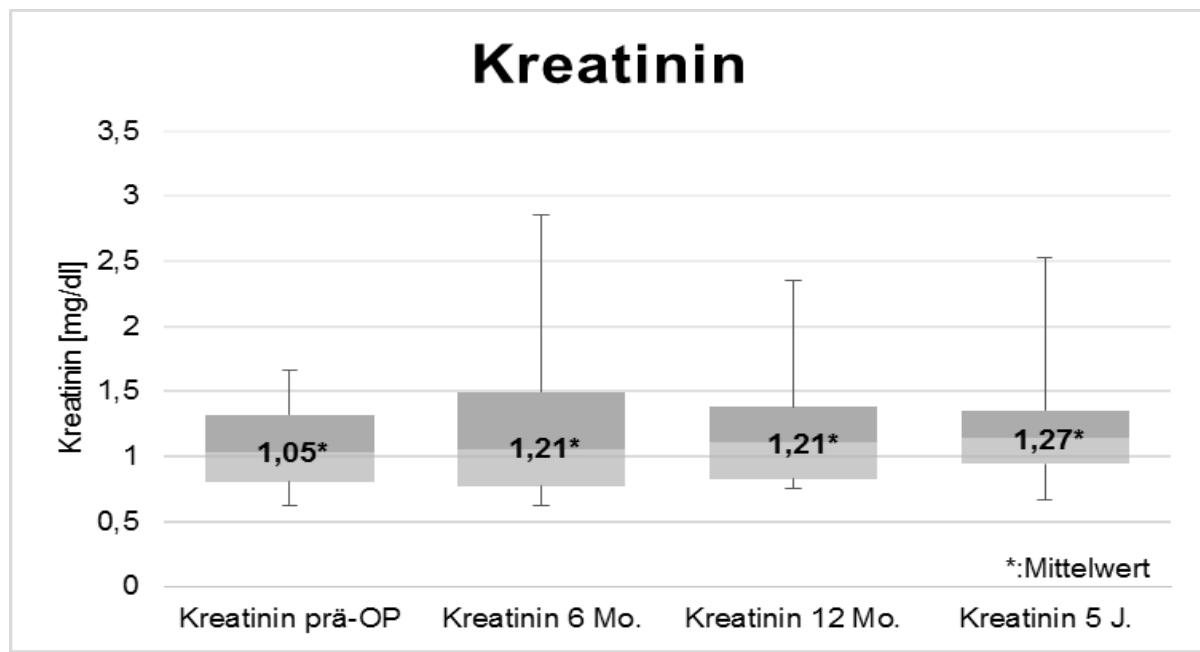


Abbildung 10 Kreatinin Verlauf

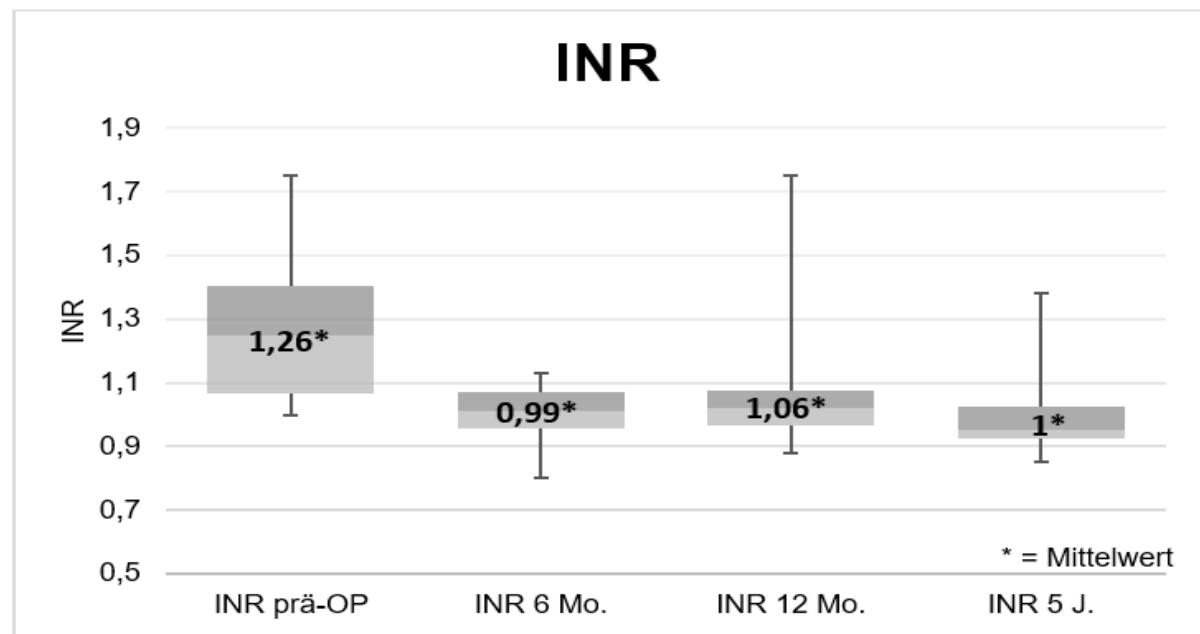


Abbildung 11 INR Verlauf

Bilirubin

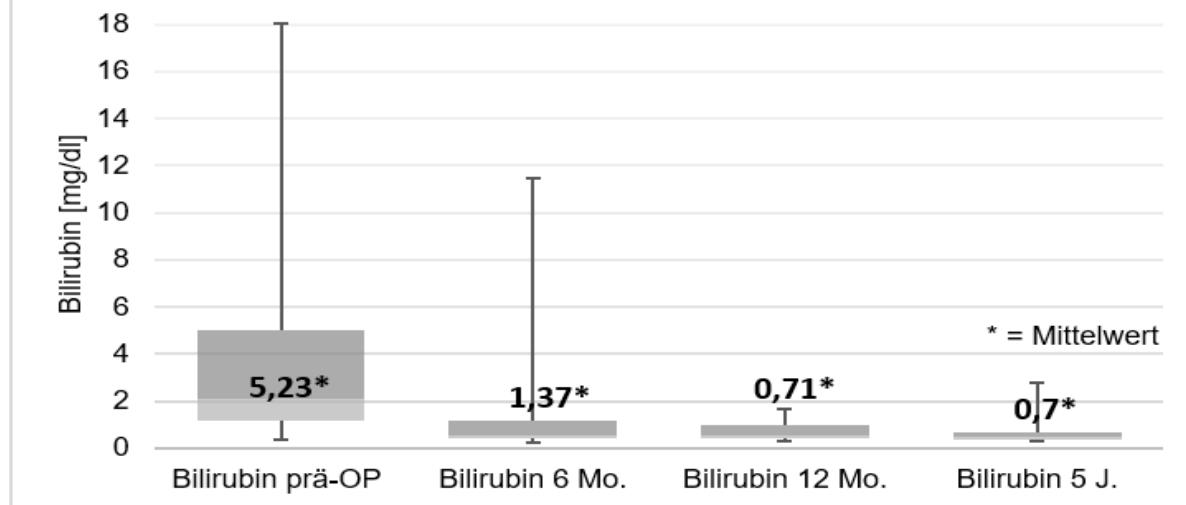


Abbildung 12 Bilirubin Verlauf

Albumin

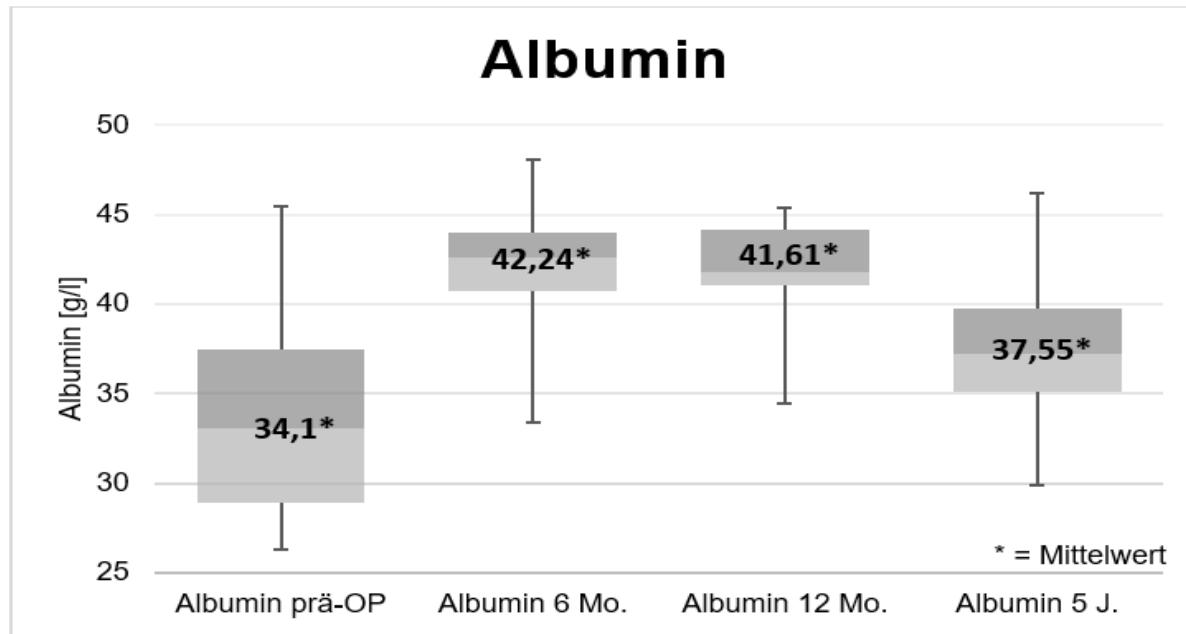


Abbildung 13 Albumin Verlauf

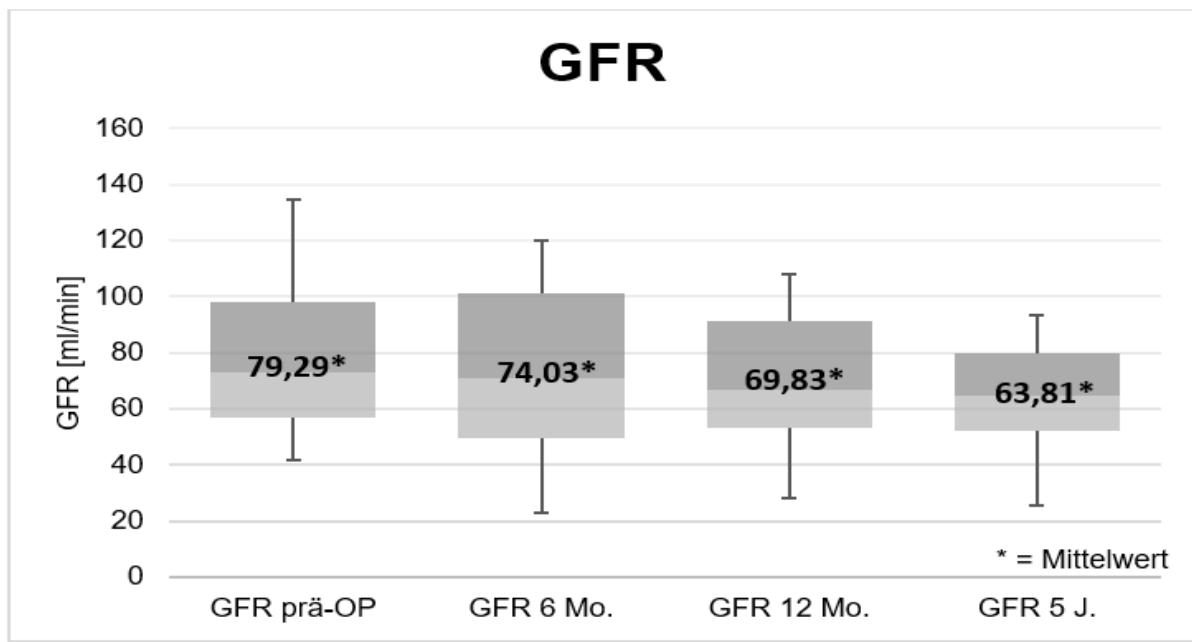


Abbildung 14 GFR Verlauf

3.2 Analyse der erhobenen Parameter

3.2.1 Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf

In der univariaten Analyse stellte das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor dar, perioperativ zu versterben. 6 von 16 Frauen und nur 6 von 74 Männer verstarben im Rahmen der Operation ($p = 0,02$). Ursächlich könnte ein, bei den Frauen, durchschnittlich höherer E-MELD vor der Transplantation gewesen sein ($p = 0,001$). Dieser lag mit $33,6 \pm 4,7$ Punkten ($n = 11$; Median: 33; Range: 28 - 40) signifikant höher als der, der männlichen Patienten, die einen Wert von $27,5 \pm 5$ Punkten verzeichneten ($n = 42$; Median: 26,5; Range: 22 - 40).

Weitere Faktoren, die in dieser Studie im Rahmen der univariaten Analyse postoperative Komplikationen und längere Krankenhausaufenthalte verursachten, waren ein hoher MELD-Wert, beziehungsweise das Ausmaß der Abweichung der Laborwerte (Kreatinin, INR, Bilirubin, Thrombozytenzahl) vom Normwert.

Obwohl sich der MELD-Wert nur aus den Laborwerten von Bilirubin, Kreatinin und INR zusammensetzt, bestand trotzdem ein hoch signifikanter Zusammenhang mit den Laborparametern Albumin und der Thrombozytenzahl (s. Tabelle 19). Der präoperativ gemessene Albumin-Wert korrelierte außerdem positiv (Korrelation 0,242; $p = 0,025$) mit der Überlebenszeit nach der Transplantation.

Tabelle 19 MELD-Korrelation (Univariate Analyse)

MELD prä-OP

| | Korrelation | Signifikanz |
|------------------|-------------|-------------|
| Albumin | -0,45 | < 0,001 |
| Thrombozytenzahl | -0,40 | < 0,001 |
| ICU-Aufenthalt | 0,47 | < 0,001 |
| KH-Aufenthalt | 0,53 | < 0,001 |

Ohne dem Einsatz von Bridging-Verfahren lag der errechnete MELD-Score bei $20,3 \pm 9,6$ ($n = 23$; Median: 17; Range: 9 - 38), während Patienten mit Therapie einen durchschnittlichen Wert von $15,5 \pm 7,9$ ($n = 75$; Median: 13; Range: 6 - 40) erreichten ($p =$

0,017). Ein möglicher Grund, der diese Korrelation erklären könnte, ist der, dass Patienten mit einem niedrigeren MELD-Score durchschnittlich länger auf der Transplantationsliste standen und daher eher einer Bridgingtherapie unterzogen wurden.

So hatten Patienten, bei denen zuvor eine Bridging–Therapie durchgeführt worden war, eine längere Wartezeit ($n = 79$; $12 \pm 12,4$ Mo.; Median: 7,9 Mo.; Range: 0 – 71 Mo.), während Patienten ohne Bridgingverfahren im Durchschnitt kürzer auf ein Organ warten mussten ($n = 22$; $6,2 \pm 10$ Mo.; Median: 2,1 Mo.; Range: 0 – 35,6 Mo.; $p = 0,045$). Diese Diskrepanz ist wiederum durch den unterschiedlich hohen MELD-Wert der beiden Gruppen erklärbar.

Patienten die kürzer gelistet waren, hatten in der univariaten Analyse im Mittel größere HCC-Herde (Korrelation: -0,464; Sig.: 0,001). Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass weitere Faktoren, wie beispielsweise die Art der Leberspende (Lebend vs. Postmortal), dieses Ergebnis stark beeinflussten.

46 Prozent der Patienten, bei denen die Ätiologie ausfindig gemacht werden konnte, entwickelten ein HCC auf dem Boden einer Hepatitis C Infektion. 11 von 17 Frauen und 28 von 67 Männern waren mit HCV infiziert ($p = 0,078$). Das mittlere Alter der Hepatitis C infizierten Patienten lag mit $56,2 \pm 7,3$ Jahren ($n = 39$; Median: 55,8 J.; Range: 39,2 – 68,9 J.) unter dem, der Patienten ohne Hepatitis C Infektion ($n = 45$; $58,9 \pm 6,4$ J.; Median: 60 J.; Range: 45,1 – 68,2 J.), war aber nicht signifikant verschieden ($p = 0,073$). Außerdem war auffällig, dass unter den Hepatitis C infizierten Patienten präoperativ häufiger ein erhöhter AFP-Wert gemessen werden konnte. So war bei 20 von 35 Hepatitis C infizierten Patienten das AFP erhöht, während nur 14 der restlichen 42 Patienten einen Wert über 8,1 ng/ml verzeichneten ($p = 0,036$).

Im Rahmen der univariaten Analyse war festzustellen, dass die Tumorgröße, je nach Spenderart (DDLT vs. LDLT) signifikant verschieden war ($p < 0,001$). Der durchschnittliche Tumordurchmesser des größten Herdes lag bei den Lebend-Leberempfängern bei $4,4 \pm 1,6$ cm ($n = 8$; Median: 4,9 cm; Range: 1,8 – 6,2 cm), während bei den Empfängern einer Postmortalspende ein nur $2,3 \pm 1$ cm ($n = 41$; Median: 2,2 cm; Range: 1 – 5 cm) messender Tumor diagnostiziert werden konnte. Die OP-Dauer unterschied

sich ebenso signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). Eine Lebend-Leberspende dauerte durchschnittlich $6:36 \pm 2:22$ h ($n = 14$; Median: 06:27 h; Range: 03:10 – 10:06 h) und somit knapp zwei Stunden länger als man für die Operation im Rahmen einer Postmortalspende benötigte ($4:46 \pm 1:08$ h; $n = 88$; Median: 4:39 h; Range: 2:40 – 8:38). Das Spendenalter lag bei den Lebendspendern mit $41 \pm 13,4$ Jahren ($n = 14$; Median: 43 J.; Range: 24 – 61 J.) ungefähr zehn Jahre unter dem der Postmortalspender ($p = 0,007$). Je älter die Spender waren, desto eher war die Perfusion und Qualität nur „akzeptabel“, anstatt „gut“ ($p = 0,018$ und $p = 0,009$). Wie bereits zuvor erwähnt, waren Patienten, die ein Organ von einem Lebendspender erhielten durchschnittlich 4,4 Monate kürzer gelistet, was in der Analyse mittels T-Test aber im Vergleich zu Postmortalspenden keinen signifikanten Unterschied zeigte ($p = 0,22$).

Bei elf Patienten musste man in dieser Studie aufgrund diverser Komplikationen mindestens eine weitere Lebertransplantation durchführen. Wie in Abbildung 15 zu sehen ist, lagen die Überlebensdaten dieser Patienten deutlich unter denen der übrigen Patienten, wobei die starken Unterschiede bezüglich der jeweiligen Patientenzahlen einen Vergleich erschweren.

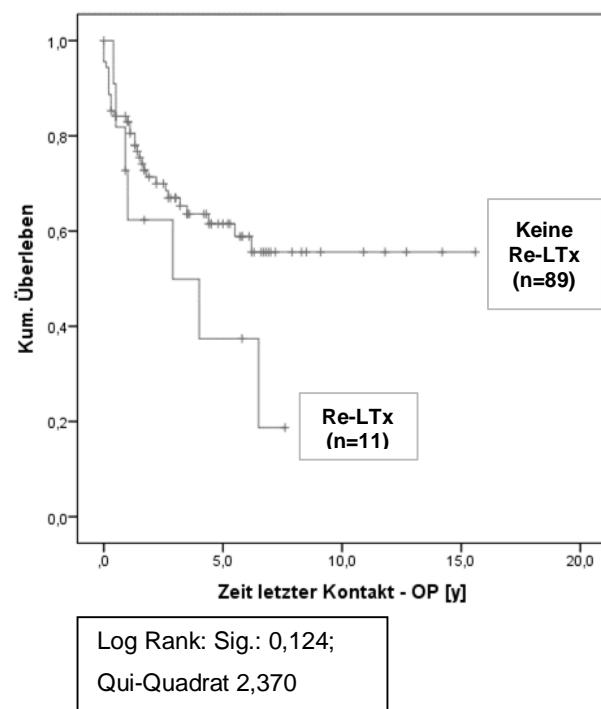


Abbildung 15 Kaplan-Meier Re-LTx

3.2.2 Einflussfaktoren auf das Auftreten von ausgewählten postoperativen Komplikationen

3.2.2.1 Narbenhernie

Eine sehr häufige Komplikation nach einer Lebertransplantation, ist die Entwicklung einer Narbenhernie. Dies ist für die Betroffenen zwar nicht lebensbedrohlich, wohl aber mit Beschwerden und Folgeeingriffen verbunden.

In dieser Arbeit fiel auf, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtung eine Narbenhernie entwickelten, kontinuierlich von sieben auf 34 Prozent stieg (s. Abbildung 16).

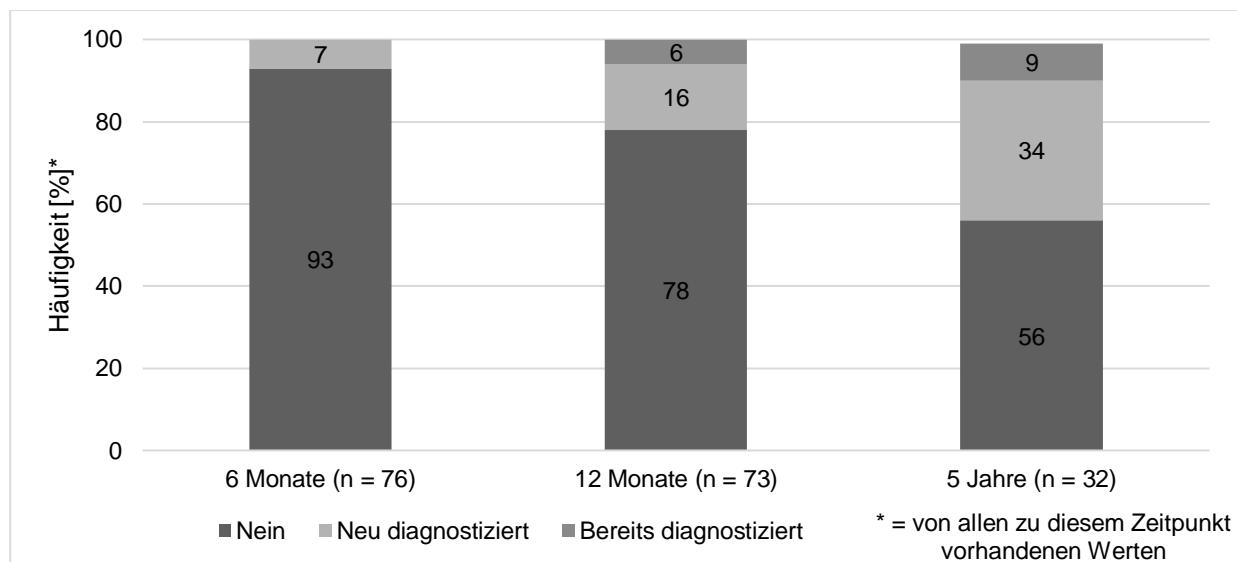


Abbildung 16 Narbenhernien im gesamten Beobachtungszeitraum

In der zunächst durchgeföhrten univariaten Analyse konnte man feststellen, dass Narbenhernien bei Patienten, die im Rahmen der Immunsuppression nur CNI erhielten, seltener beobachtet wurden (35% vs. 54%; $p = 0,063$). Männer hatten mit 46 Prozent häufiger eine Narbenhernie als Frauen (31%), wobei dieser Unterschied in der statistischen Analyse sich als nicht signifikant darstellte ($p = 0,267$). Auffällig war außerdem, dass vor allem jüngere Patienten gefährdet waren, eine Narbenhernie zu entwickeln. So lag die Inzidenz, bei den zum Transplantationszeitpunkt 40 bis 50 Jährigen, bei 67

Prozent, während bei den Patienten zwischen 60 und 70 Jahren nur in 32 Prozent der Fälle eine Narbenhernie diagnostiziert werden konnte. Betrachtete man jedoch das gesamte Kollektiv, so war dieser Unterschied statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,276$).

In einer multivariaten Analyse zum Zeitpunkt zwölf Monate nach der Transplantation, wurden Parameter aufgenommen, die sich bereits in anderen Studien als Risikofaktoren für das Entwickeln einer Narbenhernie herausstellten (Patientenalter, Geschlecht, Immunsuppression). Keiner dieser Faktoren korrelierte dabei signifikant mit dem Auftreten einer Narbenhernie (s. Tabelle 200).

Tabelle 20 Risikofaktoren, assoziiert mit Auftreten einer Narbenhernie nach 12 Monaten (Multivariate Analyse)

| | OR | 95% KI | P-Wert |
|----------|-----------|---------------|---------------|
| Alter | 0,978 | 0,901 - 1,061 | 0,588 |
| Männlich | 0,943 | 0,16 - 5,56 | 0,948 |
| mTOR-I | 1,757 | 0,409 - 7,535 | 0,448 |

3.2.2.2 Gallenwegskomplikation

Gallenwege betreffende Komplikationen, wie Stenosen, Insuffizienzen oder Cholangitiden, treten sehr häufig nach einer Lebertransplantation auf. In der vorliegenden Studie wurde bei 25 Prozent der Patienten zum ersten Follow-up Zeitpunkt nach der Transplantation eine derartige Komplikation diagnostiziert. Nach zwölf Monaten bzw. fünf Jahren lag der Wert immer noch bei 8 bzw. 19 Prozent (s. Abbildung 17). Es handelte sich zu 80 Prozent um Stenosen, während 25 Prozent dieser Patienten Leckagen entwickelten. Hieraus folgten oft Cholangitiden und/oder Cholestasen, die dann mittels Drainagen, Stents oder Interventionen im Rahmen einer ERCP behandelt wurden. Bei 17,5 Prozent der Patienten mit einer Gallengangsproblematik konnte zudem eine Gallengangsnekrose diagnostiziert werden.

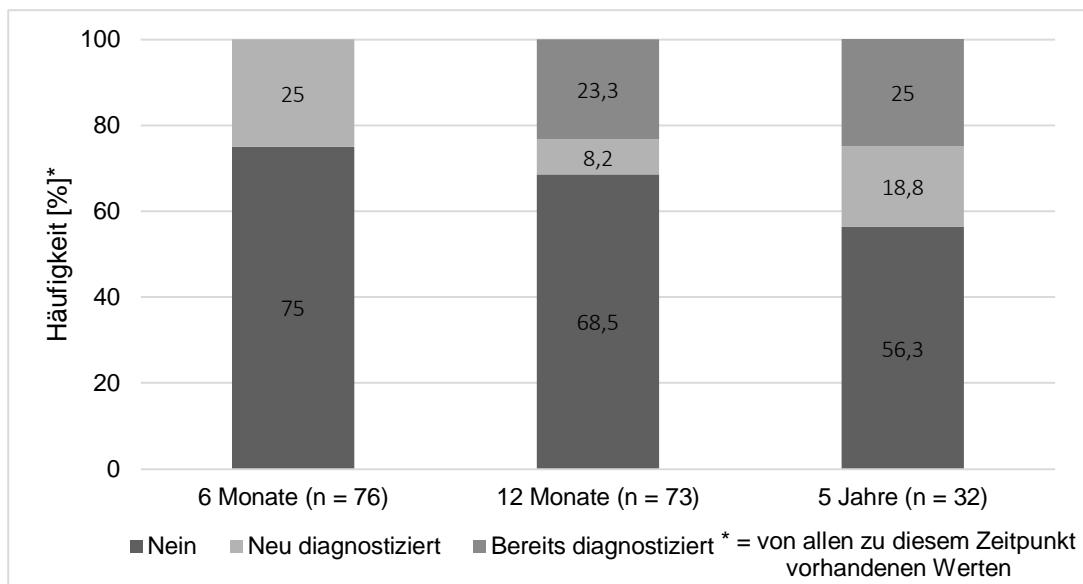


Abbildung 17 Gallenwegskomplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum

Insgesamt war im Rahmen der Datenanalyse auffällig, dass Patienten mit Gallengangsproblematik ein deutlich schlechteres Outcome verzeichneten (s. Abbildung 18). Außerdem wurde bei 63 Prozent der zum Datenerfassungsendpunkt verstorbenen Patienten eine Gallenwegskomplikation im Verlauf der Beobachtung diagnostiziert. Im Vergleich konnte man bei den zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten nur in 37 Prozent der Fälle eine Komplikation im Bereich der Gallenwege finden ($p = 0,023$).

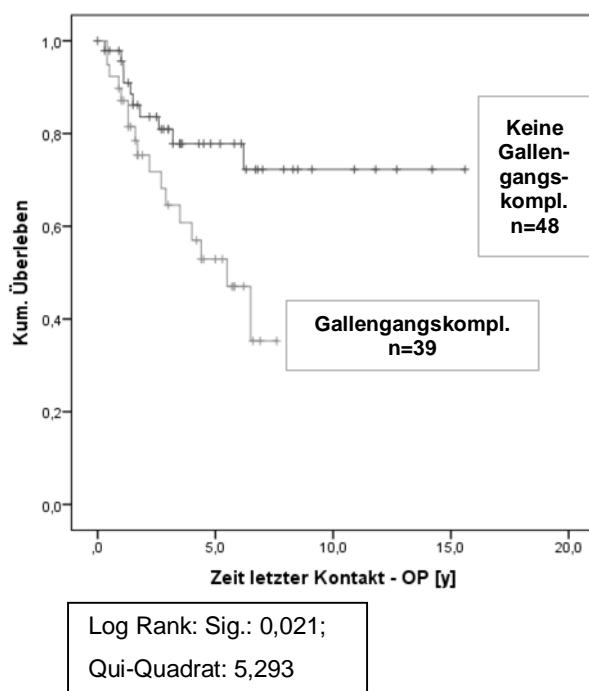


Abbildung 18 Kaplan-Meier Gallengangskomplikationen

Nach univariater Analyse konnten Risikofaktoren gefunden werden, die das Entstehen einer Gallengangskomplikation begünstigten. Es entwickelten beispielsweise alle Patienten ($n = 4$), deren transplantierte Leber laut Explantationsbericht eine nur „akzeptable“ Perfusion aufweisen konnte, eine Gallengangskomplikation, während bei Patienten mit einer „gut“ perfundierten Spenderleber, nur in 43 Prozent der Fälle eine Gallenwegskomplikation diagnostiziert werden konnte ($p = 0,042$). Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellte das männliche Geschlecht dar, da sie mehr als doppelt so häufig Probleme mit den Gallenwegen hatten ($p = 0,025$). Das durchschnittliche Alter der Patienten, die im Verlauf eine Gallenwegskomplikation entwickelten, war präoperativ mit 54 ± 16 Jahren (Median: 57 J.) höher, als das, der Patienten ohne Gallenwegskomplikation (50 ± 13 J. (Median: 49 J.); $p = 0,187$). Die Diagnose einer Gallenwegskomplikation erhöhte außerdem signifikant das Risiko, eine erneute Transplantation durchführen zu müssen (HR 21.1, 95% KI 2.49-179.4, $p=0.005$). Da diese Zusammenhänge alle nur in der univariaten Analyse gefunden werden konnten, führte man eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durch, die jedoch keine signifikanten Zusammenhänge ermitteln konnte (s. Tabelle 21 Korrelation mit Gallenwegskomplikationen (Multivariate Analyse)Tabelle 21).

Tabelle 21 Korrelation mit Gallenwegskomplikationen (Multivariate Analyse)

| | HR | 95% KI | P-Wert |
|------------|-----------|---------------|---------------|
| Alter | 1,051 | 0,992 - 1,114 | 0,094 |
| Geschlecht | 0,026 | 0,026 - 1,397 | 0,103 |
| Perfusion | 2,63 | 0,900 - 7,688 | 0,077 |

3.2.2.3 Nierenversagen

11,5 Prozent der Patienten, zu denen man eine Aussage hinsichtlich der Nierenfunktion treffen konnte, entwickelten in dieser Studie eine Niereninsuffizienz (33% der Frauen und 9% der Männer; $p = 0,081$).

Einen entscheidenden Einfluss darauf hat die Immunsuppression. So konnten Studien, unter anderem aus unserer Klinik, zeigen, dass sich eine Immunsuppression mit mTOR-I ohne CNI bezüglich der Nierenfunktion positiv auswirkt (169).

Um den Einfluss der Immunsuppression auf die Niere quantifizieren zu können, wurde an den jeweiligen Follow-up Zeitpunkten der Kreatinin-Wert im Serum und die daraus errechnete GFR festgehalten (s. Abbildung 19).

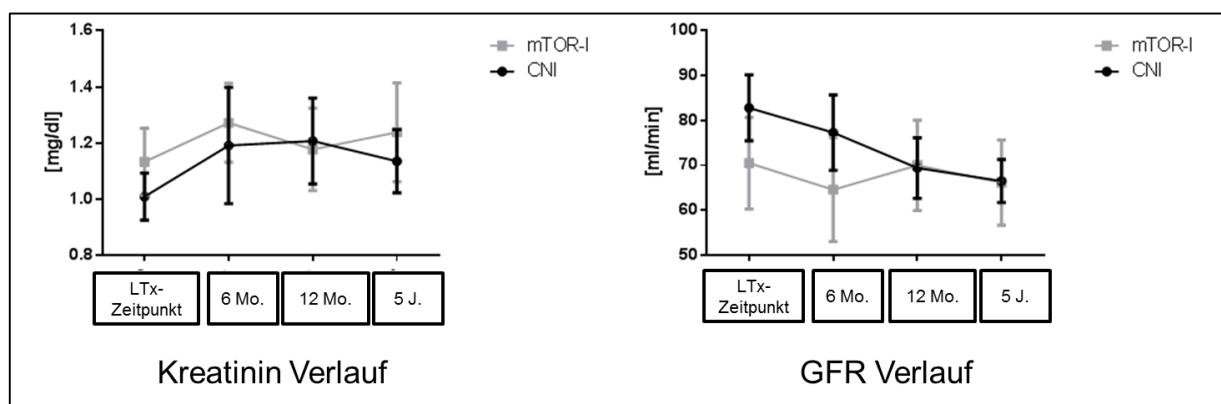


Abbildung 19 Verlauf der Nierenwerte unter CNI und m-TOR-I Therapie

Patienten, die mindestens ein Jahr lang überwacht wurden, zeigten unter m-TOR-I Immunsuppression einen konstanten Kreatinin-Wert. Bei Patienten mit CNI Immunsuppression stieg der Kreatinin-Wert im gleichen Zeitraum. Dementsprechend fiel innerhalb der CNI Gruppe die GFR, während man in der m-TOR-I Gruppe einen leichten Anstieg im ersten Jahr nach der Transplantation beobachten konnte. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up Termins nach fünf Jahren, konnte man gegenüber dem Beobachtungszeitpunkt nach zwölf Monaten kaum Unterschiede feststellen.

Es war auffällig, dass die Nierenwerte der Patienten, die mit m-TOR-I behandelt wurden, vor der Transplantation auf einem schlechteren Ausgangsniveau lagen, als die Werte der Patienten, die nach der Transplantation eine CNI Therapie verordnet bekommen.

Die univariante Analyse kam zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus Ciclosporin und anschließender Therapie mit Sirolimus, signifikant häufiger mit einem Nierenversagen vergesellschaftet ist ($p = 0,006$). Hier muss jedoch beachtet werden, dass Sirolimus im Allgemeinen weniger nierentoxische Nebenwirkungen besitzt als Ciclosporin und somit hier möglicherweise bei Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion unter Ciclosporintherapie verschlechterte, eingesetzt wurde, um einem drohenden Nierenversagen entgegenzuwirken.

3.2.2.4 HCC Rezidiv

Zum Zeitpunkt, als sich die Lebertransplantation als Therapieform des HCCs etabliert hatte, lagen die Rezidivraten um die 80 Prozent. Durch verbesserte Auswahlkriterien glich sich die Rezidivrate, der aufgrund eines HCCs transplantierten Patienten, mit derer, die aufgrund anderer Diagnosen eine neue Leber erhielten, nahezu an (170,171).

Die HCC-Rezidiv Inzidenz der vorliegenden Studie ist in Abbildung 20 zu sehen. Insgesamt entwickelten zwölf Patienten in der Beobachtungszeit nach der Transplantation ein Rezidiv des hepatzellulären Karzinoms. Dieser befand sich in sieben der zwölf Fälle sowohl intra- als auch extrahepatisch. Ein Patient zeigte ein ausschließlich intrahepatisches Rezidiv und bei vier der Patienten, wurde das HCC-Rezidiv nur extrahepatisch nachgewiesen.

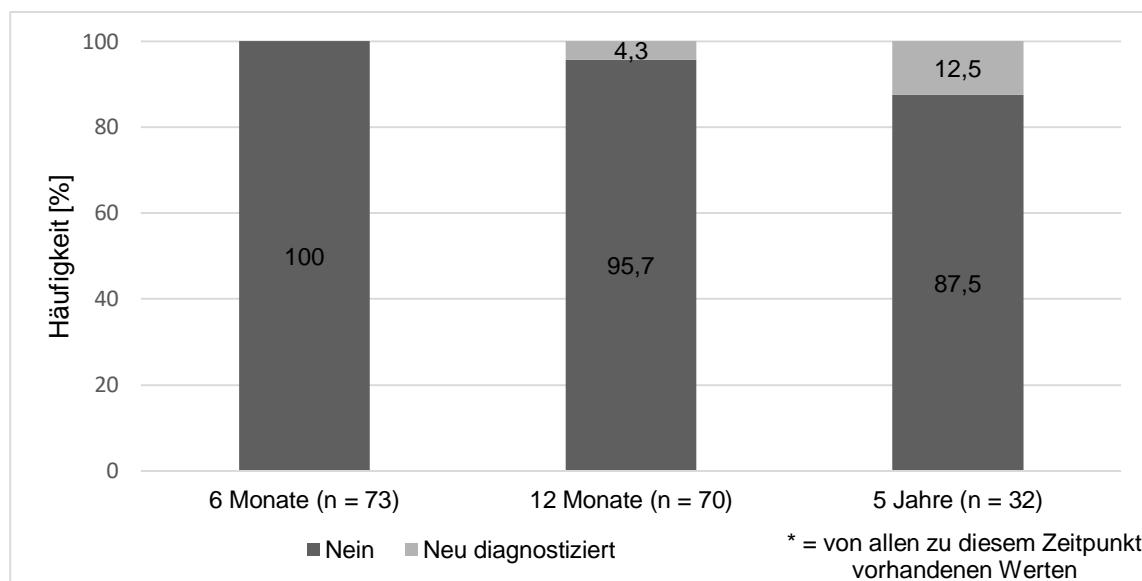


Abbildung 20 HCC-Rezidiv

Es ist bekannt, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit mit der Anzahl bzw. der Größe des Tumors, dem Grad der Differenzierung, einem erhöhten AFP und vaskulärer Invasion steigt. Außerdem wird derzeit über den Einfluss des immunsuppressiven Regimes auf das Auftreten eines Rezidivs diskutiert.

Diese und weitere Parameter wurden im Rahmen einer univariaten Cox Regressionsanalyse auf statistische Signifikanz hin überprüft. Multifokalität, Zeit auf der Warteliste,

vaskuläre Invasion und der Differenzierungsgrad, zeigten unter anderem eine signifikante bzw. annähernd signifikante Korrelation zum Auftreten eines Rezidivs.

Ein Faktor, der in manchen Studien als prognostischer Marker für das Auftreten eines HCC-Rezidivs diskutiert wird, ist der jeweilige AFP-Wert vor der Transplantation. Dieser lag in dieser Studie bei Patienten ohne Rezidiv bei 77 ± 269 (Median: 7) und bei Patienten mit Rezidiv bei 122 ± 172 (Median: 24), war aber in der univariaten Analyse statistisch nicht signifikant verschieden ($p = 0,742$). Eine verlängerte Wartezeit hatte ebenfalls Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit nach einer Transplantation. Bei Patienten, die zum 10.02.2015, noch kein Rezidiv entwickelt hatten, lag die Wartezeit mit $10,2 \pm 10,8$ Monaten (Median: 6,3 Mo.) deutlich unter der, der Patienten mit Rezidivereignis, die im Schnitt $19,1 \pm 17,9$ Monate (Median: 13,9 Mo.) auf die Transplantation warten mussten ($p = 0,02$).

Bezüglich des immunsuppressiven Regimes war auffällig, dass bei Patienten, die zum ersten Follow-up Zeitpunkt Ciclosporin verabreicht bekamen, nur drei Prozent (1 v. 31) im Laufe der gesamten Beobachtungszeit ein HCC-Rezidiv entwickelten. Von den übrigen Patienten, bei denen bis zum ersten Follow-up Zeitpunkt nach sechs Monaten kein Ciclosporin gegeben wurde, konnte man in 24 Prozent der Fälle innerhalb der gesamten Beobachtungszeit ein Rezidiv diagnostizieren (10 v. 42; $p = 0,019$). Fünf Jahre nach der Transplantation konnte man diese Entwicklung weiterhin beobachten, da bei keinem der Patienten, der zum dritten Follow-up Zeitpunkt mit Ciclosporin behandelt wurde, ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte. 29 Prozent der Patienten ohne Ciclosporin zu diesem Zeitpunkt entwickelten jedoch ein Rezidiv ($p = 0,071$). Da es sich in der vorliegenden Studie um eine retrospektive Arbeit handelt, kann man aus diesen Ergebnissen keinen kausalen Zusammenhang postulieren. Ein möglicher Grund, der diese Zahlen erklären könnte ist der, dass Patienten, die im Verlauf wahrscheinlicher ein Rezidiv entwickeln werden, anfangs eher mit anderen Immunsuppressiva (mTOR-Inhibitoren) therapiert werden, da diese in Zusammenhang mit niedrigeren Rezidivraten gebracht werden. Dadurch setzt sich das Patientenkollektiv, das man nicht mit Ciclosporin therapiert, aus Personen zusammen, die wahrscheinlicher ein Rezidiv entwickeln oder bereits entwickelt haben. Somit ergibt sich im Laufe der Beobachtungszeit bei mit Ciclosporin therapierten Patienten eine niedrigere Rezidivrate, während die restlichen Patienten häufiger Rezidive entwickeln.

Sechs Monate nach der Transplantation, wurden 25 Patienten mit Tacrolimus behandelt, von denen im Anschluss Acht ein Rezidiv entwickelten (32%). Demgegenüber standen nur drei HCC-Rezidivfälle innerhalb der 48 Patienten (6%), die kein Tacrolimus erhielten ($p = 0,006$). Auch Patienten, die nach fünf Jahren eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus erhielten, entwickelten statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv (46 vs. 5%; $p = 0,011$).

Von 81 Patienten, konnte eine Aussage über das immunsuppressive Regime gemacht werden. Betrachtete man die Gabe der Immunsuppressiva über den gesamten Follow-up Zeitraum, so war auffällig, dass unter den 38 Patienten, denen ausschließlich Ciclosporin und/oder Tacrolimus gegeben wurde, nur ein Rezidiv auftrat, während bei den restlichen 43 Patienten, elf ein Rezidiv entwickelten (3 vs. 26%; $p = 0,003$).

23 Patienten wurden anfangs mit CNI und dann mit mTOR Immunsuppressiva behandelt. In dieser Gruppe entwickelten neun Patienten ein Rezidiv. Bei den restlichen 58 Patienten wurde nur dreimal ein Rezidiv gefunden ($p < 0,001$). Besonders eindrücklich konnte man diese Entwicklung bei der Kombination von Tacrolimus mit anschließendem Einsatz von Sirolimus zeigen. Diese Therapieform erhielten acht Patienten, von denen sechs ein HCC-Rezidiv entwickelten. Im gesamten restlichen Patientenkollektiv wurden insgesamt nur sechs Rezidive diagnostiziert ($p < 0,001$).

Zusammenfassend, muss jedoch beachtet werden, dass es sich wie bereits erwähnt um eine retrospektive Studie handelt, die keine kausale Zusammenhänge beweisen kann und die Zahlen auf der Grundlage univariater Analysen gemacht wurden. Es ist zu vermuten, dass das ärztliche Personal beispielsweise bei Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickeln oder von Anfang an als Risikopatienten eingestuft werden, eher eine Sirolimus Therapie durchführen, da man sich hiermit günstigere Ergebnisse, verglichen mit anderen Immunsuppressiva, erwartet.

Auffällig war, dass kein Patient mit einem T1 oder G1 HCC ein Rezidiv entwickelte. Die Tumorgröße, T- und G-Status und die Art des verwendeten Immunsuppressivums hatten in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs.

3.2.3 Überleben

Betrachtete man isoliert den Zusammenhang von Gesamtüberleben und T-Status bzw. Hepatitis C Infektion, so war festzustellen, dass ein fortgeschrittenes T-Stadium und eine HCV Infektion im Rahmen der Kaplan-Meier Kurven möglicherweise Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität darstellten (s. Abbildung 21).

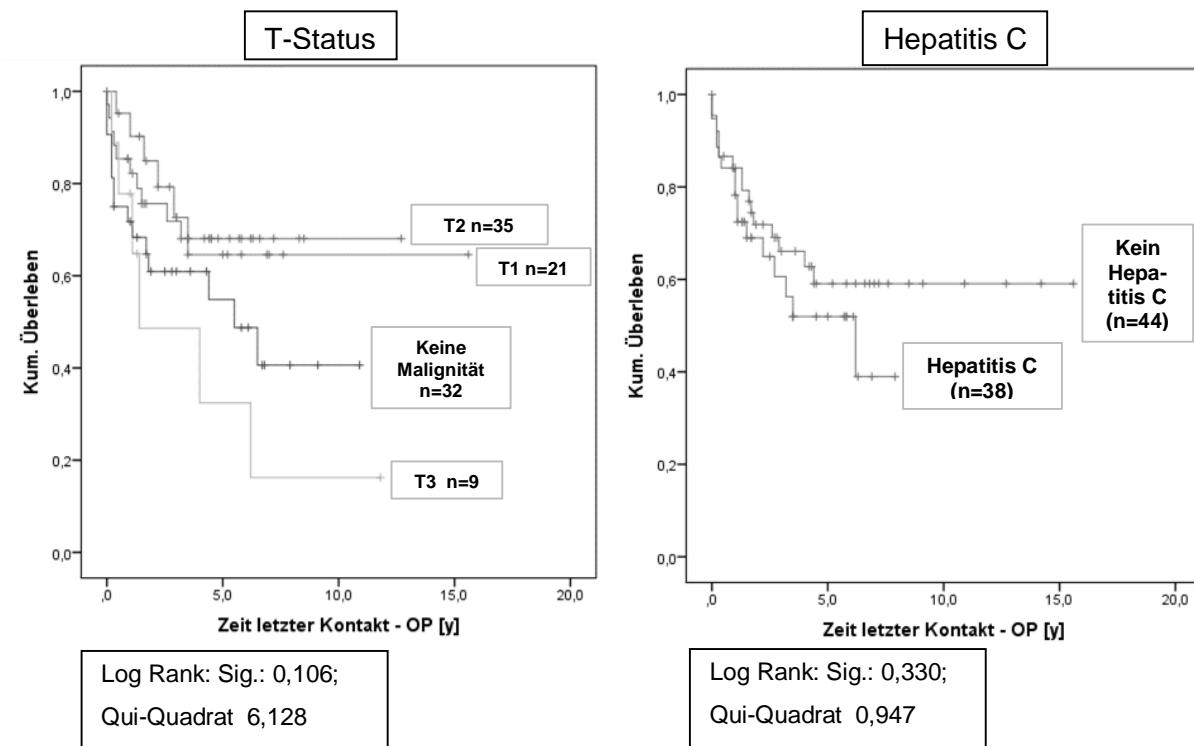


Abbildung 21 Kaplan-Meier T-Status, Hepatitis C

Bezüglich des immunsuppressiven Regimes, konnte bei Patienten, die ausschließlich CNI oder m-TOR I in den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation erhielten, kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben beobachtet werden (s. Abbildung 22).

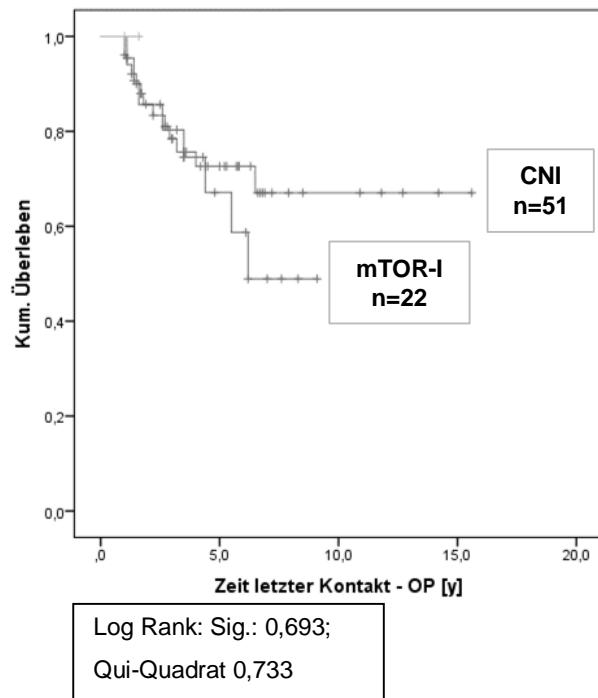


Abbildung 22 Kaplan-Meier Gesamtüberlebenskurve von Patienten mit ausschließlicher CNI oder mTOR-I Immunsuppression bis mind. 12 Monate nach der Transplantation

Verglich man die Überlebenskurve der Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, mit der von Patienten, die eine postmortale Spende bekommen hatten, so zeigte die Kurve der Lebendspendepatienten einen günstigeren Verlauf. Diese Feststellung ist aber kritisch zu betrachten, da die jeweiligen Fallzahlen stark voneinander abwichen und ein Vergleich somit kaum möglich war (s. Abbildung 23).

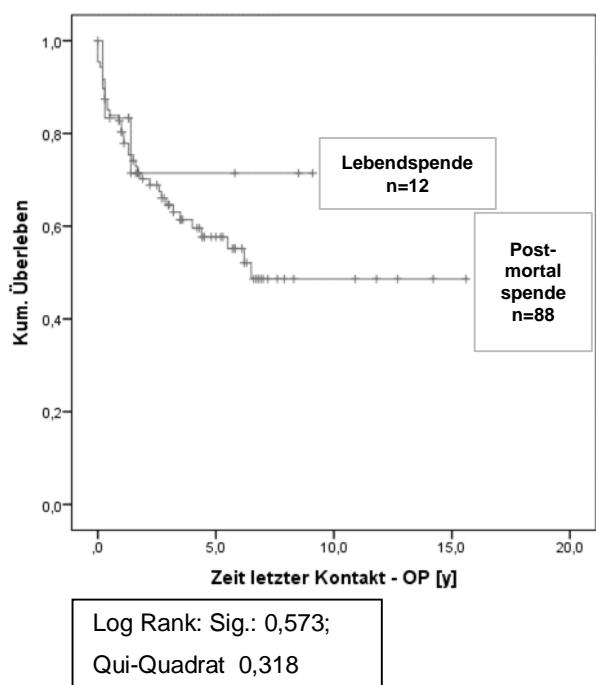


Abbildung 23 Kaplan-Meier Lebend vs. Postmortalspende

4 Diskussion

Im Folgenden werden die erarbeiteten Ergebnisse diskutiert und mit aktueller Literatur verglichen. Außerdem werden inhaltliche und methodische Vor- und Nachteile dieser Studie verdeutlicht.

4.1 Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich

Betrachtet man das Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie mit 102 Patienten, so lag der Anteil der männlichen Patienten, die transplantiert wurden, mit 78,4 Prozent leicht über den Werten, die man in der Literatur finden kann (3).

In 17,6 Prozent der Fälle konnte keine eindeutige Aussage über die Ätiologie des HCCs gemacht werden. Bei den restlichen Patienten war eine äthyltoxische Vorgeschichte als alleinige Ursache führend, gefolgt von Hepatitis C und Hepatitis B. Kirchner et al., die ein ähnliches Patientenkollektiv analysierten, konnten die gleiche Rangfolge ermitteln, wobei im Gegensatz zu dieser Studie, in der vorliegenden Arbeit Hepatitiden doppelt so häufig diagnostiziert wurden (17).

Abhängig davon, ob das HCC vor der Transplantation operativ bzw. lokoregional behandelt worden war, konnte man einen unterschiedlich hohen MELD-Wert beobachten. Ohne Bridgingverfahren lag der mediane Wert bei 17 und mit vorheriger Therapie bei 13 Punkten. Ähnliche Ergebnisse konnte eine aktuelle amerikanische Studie mit über 1000 Patienten zeigen. In dieser, lag der mittlere MELD-Score bei Patienten ohne Therapie vor der Transplantation bei 13, während Patienten, die tumorablativen Therapien erhielten mit 11 Punkten einen niedrigeren Wert verzeichnen konnten (65).

13,7 Prozent der Patienten in dieser Studie, erhielten eine Leber-Lebendspende, was sich im deutschlandweiten Vergleich als überdurchschnittlich hoch darstellt. In der Bundesrepublik wurden im Jahr 2014 von den insgesamt 941 Lebertransplantationen nur 58 (6,2%) in Form einer Lebendspende durchgeführt (58). Im Vergleich dazu liegt

die Lebendspenderquote in Korea, aufgrund der noch größeren Organknappheit, derzeit mit 30 bis 40 Prozent weit über dem europäischen oder amerikanischen Durchschnitt (60).

Von 82 Patienten konnte ein AFP-Wert ermittelt werden, der frühestens 12 Monate vor der Transplantation erhoben wurde. 55,6 Prozent hiervon lagen unter dem in dieser Studie festgelegten Normbereich von 8,1 ng/ml. Im Bereich zwischen 8,1 und 100 ng/ml bewegten sich 33 Prozent der Patienten, ein Wert über 100 ng/ml wurde bei 12 Prozent gemessen. Yao et al. konnte in einer Studie mit 60 Patienten bei 46,7 Prozent einen normalen AFP-Wert feststellen, wobei dieser bei < 11 ng/ml festgelegt war. 16,7 Prozent der Patienten hatten hier einen Wert von über 100 ng/ml. Insgesamt sind die Ergebnisse von Yao et al. ähnlich derer aus der vorliegenden Studie (55).

Die durchschnittliche Wartezeit aller Patienten betrug in dieser Studie $10,7 \pm 2,1$ Monate (Median: 6,5 Mo.), wobei Patienten mit Lebendspende nur $6,9 \pm 9,8$ Monate ($n = 13$; Median: 3,3 Mo.; Range: 0 – 34,3 Mo.) und Patienten mit Postmortalspende $11,3 \pm 12,3$ Monate ($n = 88$; Median: 7,2; Range: 0 – 71 Mo.) warten mussten. Damit ist sie, mit einer aktuellen großen amerikanischen Studie, bei der die durchschnittliche Wartezeit 14,4 Monate betrug, vergleichbar (65).

Wie bereits beschrieben, standen Patienten, bei denen zuvor eine Bridging-Therapie durchgeführt worden war, länger auf der Warteliste. Die Tatsache, dass eine verlängerte Wartezeit mit der Anwendung von Bridgingverfahren verbunden ist, spiegelt die Empfehlung wieder, bei einer voraussichtlichen Wartezeit von über einem halben Jahr, diese Verfahren anzuwenden. Damit soll der mit der Länge der Wartezeit, sinkenden Überlebensrate, gegengesteuert werden. Llovet et al. konnte zeigen, dass sich die 2-Jahres-Überlebensrate von 82 auf 54 Prozent verschlechterte, wenn die Wartezeit von 2 auf 5,3 Monaten ansteigt (20,66).

Nach einer Lebertransplantation wird eine normalerweise lebenslange immunsuppressive Therapie begonnen, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern. Einige präklinische und klinische Studien kamen bereits zu dem Schluss, dass CNI mit einem erhöhten Risiko ein Rezidiv zu entwickeln vergesellschaftet sind, während mTOR Inhibitoren davor schützen sollen (105,112,172).

Der Einfluss der Immunsuppression auf postoperative Komplikationen wird in der Weltliteratur kontrovers diskutiert. Manche Studien konnten beispielsweise innerhalb der

Calcineurin-Inhibitoren-Gruppe (zwischen Ciclosporin und Tacrolimus) signifikante Unterschiede bezüglich Rezidivraten und Überleben feststellen (97–99). In der vorliegenden Studie konnten beim alleinigen Einsatz dieser beiden Medikamente jedoch keine Unterschiede nachgewiesen werden. Neben dem möglichen Einfluss im Hinblick auf das Risiko ein HCC Rezidiv zu entwickeln, wird diskutiert, ob es bezüglich der Nierenfunktion Unterschiede zwischen Tacrolimus und Ciclosporin gibt. Eine randomisierte Kohortenstudie, die sich dieser Fragestellung annahm, teilte die Patienten nach der Transplantation in zwei Gruppen ein. Eine Gruppe erhielt als Immunsuppression eine Monotherapie aus Ciclosporin, der andere Teil ausschließlich Tacrolimus. In der Tacrolimus Gruppe traten von Anfang an weniger Abstoßungsreaktionen und Nierenprobleme auf. Insgesamt entwickelten 77 Prozent der Ciclosporin Patienten und 36 Prozent der Tacrolimus Patienten eine Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min) (100).

Eine alleinige Therapie mit einem mTOR Inhibitor führte in dieser Arbeit zu keinem Rezidivfall, was den, in einigen Studien gezeigten Vorteil von Sirolimus oder Everolimus gegenüber CNI bekräftigt (95,112,113). Menon et al. untersuchten beispielsweise im Rahmen einer Metaanalyse mit 474 Patienten, ob die Therapie mit Sirolimus im Vergleich zu einer Behandlung mit Calcineurininhibitoren die Rezidivraten senken würde. In der mit Sirolimus behandelten Gruppe war die Rezidivrate mit 4,9 bis 12,9 Prozent gegenüber 17,3 bis 38,7 Prozent signifikant niedriger. Das 5-Jahres-Überleben ohne Rezidiv betrug in der SRL-Gruppe 79 bis 80 Prozent und in der CNI-Gruppe 54 bis 60 Prozent. Ähnlich verhielt es sich mit dem Gesamtüberleben, das nach fünf Jahren bei den SRL-Patienten bei 80 Prozent und bei den CNI-Patienten nur bei 59 bis 62 Prozent lag (112). Eine groß angelegte prospektiv randomisierte Studie von Geissler et al. mit 525 Patienten analysierte unter anderem die Folgen einer Immunsuppression mit Sirolimus. Hier konnten innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre nach der Transplantation bei der mit Sirolimus therapierten Patientengruppe günstige Ergebnisse in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben festgestellt werden (114).

Ein Faktor, der in der vorliegenden Arbeit das Auftreten eines HCC-Rezidivs signifikant wahrscheinlicher machte, war in der univariaten Analyse eine verlängerte Wartezeit (p

= 0,02). Andere Studien konnten als Risikofaktoren die Tumoranzahl, Tumorgröße, Spenderalter, AFP-Wert > 50, G2 oder eine vaskuläre Invasion feststellen (96,136).

14,1 Prozent der Patienten entwickelten im Laufe des Follow-up Zeitraums ein Rezidiv des HCCs, wobei die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidivdiagnose bei $37,2 \pm 36$ Monate ($n = 12$; Median: 26 Mo.; Range: 3 – 129,6 Mo.) lag. Mit 14,1 Prozent, liegt man in dieser Studie in etwa im internationalen Durchschnitt und ein ähnliches zeitliches Intervall zwischen Transplantation und Rezidivereignis von circa zwei Jahren, konnte ebenso in anderen Studien beobachtet werden (56,134,135,137,138,142).

Derzeit ist noch nicht eindeutig geklärt, welche Leberspendenform (Lebend vs. Postmortal) mit höheren Rezidivraten einhergeht. In dieser Studie konnte man zu 85 Patienten Aussagen bezüglich eines Rezidivs treffen. Von diesen hatten Zehn eine Lebendspende erhalten, wovon nur ein Patient ein HCC-Rezidiv entwickelte. Bei den restlichen 75 Patienten, die Empfänger einer Postmortalspende waren, wurde in elf Fällen ein Rezidiv diagnostiziert. In der statistischen Analyse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Unterschied hierzu berichteten Park et al. und Bhangui et al. von einer, um ca. 10 Prozent geringeren, rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebendspenden als man sie nach einer Postmortalspende erwarten würde (143,144).

Eine Erklärung für die möglicherweise höheren Rezidivraten nach einer Lebendspende, könnte der sogenannte „fast-track-effect“ sein. Dieser beschreibt die Auswirkung der kürzeren Wartezeit bei einer Lebendspende. Dadurch fallen Patienten mit einem biologisch aggressiveren HCC, das möglicherweise auch ein höheres Rezidivrisiko mit sich bringt, nicht von der Transplantationsliste sondern werden noch vor dem „Drop-out“ transplantiert (173,174)

Laut einigen Arbeiten, geht ein möglichst frühzeitiges Absetzen von Steroiden nach der Transplantation mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit einher. In dieser Studie wurde ein halbes Jahr nach Transplantation 63,2 Prozent der Patienten MMF gegeben. Zum Follow-up Zeitpunkt fünf Jahre nach der Transplantation, war der Prozentsatz bereits auf 36,7 Prozent geschrumpft. Ebenso wurde der Steroideinsatz innerhalb des gleichen Zeitraums von 59,2 auf 6,7 Prozent minimiert (100).

Neben einem Rezidivereignis, stellt das Auftreten einer Narbenhernie nach einer Lebertransplantation aufgrund eines HCCs, eine weitaus häufigere Komplikation dar. In der vorliegenden Studie traten in 43,7 Prozent der Fälle Narbenhernien auf, was verglichen mit den meisten aktuellen Studien (5 – 30%) einen Wert im oberen Bereich darstellt. Ein Grund hierfür könnte die erhöhte Multimorbidität der zumeist voroperierten Patienten sein. Risikofaktoren, die eine Narbenhernie begünstigen, sind laut Studien unter anderem ein höheres Alter, männliches Geschlecht, Einsatz von Sirolimus, MELD-Score > 22 und Komplikationen nach der OP. In dieser Arbeit konnte man ebenfalls das männliche Geschlecht und den Einsatz von mTOR-Inhibitoren als Risikofaktoren ausmachen, jedoch entwickelten hier vor allem jüngere Patienten eine Narbenhernie (115,121–125,127).

Goede et al. befasste sich mit dem Auftreten von Narbenhernien nach einer Lebertransplantation und beobachtete 140 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 33 Monaten. Dabei kam man mit einer Inzidenz von 43 Prozent auf ähnlich hohe Werte wie in der vorliegenden Arbeit. Unabhängige Risikofaktoren für diese hohe Inzidenz waren Infektionen im Rahmen der Operation (OR 5,27, p = 0,001), fortgeschrittenes Alter (OR 1,05, p = 0,003) und ein verlängerter ICU Aufenthalt (OR 1,54, p = 0,022) (124).

Mit 11,5 Prozent, lag die Inzidenz eines Nierenversagens nach der Lebertransplantation im internationalen Durchschnitt, wobei weibliches Geschlecht und der Einsatz von Ciclosporin mit anschließender Sirolimus Behandlung das Risiko, ein Nierenversagen zu entwickeln, erhöhten.

Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, die als Risikofaktoren das weibliche Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Hepatitis C oder eine Therapie mit Ciclosporin ermittelten konnten (132,133,175). Die Nephrotoxizität der verschiedenen Immunsuppressive wird aktuell diskutiert und ist noch nicht abschließend geklärt. Eine randomisiert kontrollierte Studie untersuchte deshalb mögliche Auswirkungen von unterschiedlichen Immunsuppressionstherapien auf die Nierenfunktion nach einer LTx. Man kam zu dem Ergebnis, dass Patienten die eine Immunsuppression mit Everolimus und reduziertem Tacrolimus erhielten, gegenüber Patienten mit ausschließlicher Tacrolimus Therapie profitierten. Die GFR war ein Jahr nach der Transplantation in der ersten Gruppe um durchschnittlich 8,5 ml/min/1,73m² höher als bei den Patienten mit ausschließlicher Tacrolimus Therapie (176). Neben Everolimus wird auch Sirolimus eine

nur geringe nephrotoxische Wirkung zugesprochen. Vivarelli et al. machten eine Studie mit 28 transplantierten HCC-Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion. Mittels dem Einsatz von Sirolimus konnte die mittlere GFR von anfangs 35 ml/min auf 54 ml/min nach drei Jahren Therapie angehoben werden und nur zwei Patienten entwickelten ein terminales Nierenversagen (101).

46,4 Prozent aller Patienten, bei denen eine Aussage über die Ätiologie des HCCs getroffen werden konnte, waren in der vorliegenden Studie mit HCV infiziert, was mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei HCC Patienten mit einer Hepatitis C Infektion in manchen Studien fünf bis zehn Prozent niedriger, als die des restlichen Patientenkollektives. Eine andere Studie konnte bei Hepatitis C Infizierten eine, um 23 Prozent erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit nach einer Lebertransplantation messen (130,177). In einer weiteren Arbeit, konnte einer von drei Sterbefällen nach Transplantation auf eine HCV-Rekurrenz zurückgeführt werden. 15 bis 30 Prozent aller HCV-positiven Patienten entwickelten in dieser Arbeit im Laufe des zehnjährigen Beobachtungszeitraumes eine Zirrhose (178).

Knapp die Hälfte (45,5%) der Patienten in dieser Studie, entwickelte im Follow-up Zeitraum Komplikationen der Gallenwege. Dieser Wert ist, verglichen mit der internationalen Literatur, sehr hoch. Andere Studien kamen auf niedrigere Werte zwischen fünf und 35 Prozent, wobei die Ausprägungen der Gallenwegskomplikationen in dieser Studie mit denen der anderen Studien vergleichbar sind. Mit Abstand am häufigsten entwickelten die Patienten eine Stenose, gefolgt von einer Undichtigkeit (Leckage) der Gallenwege. Risikofaktoren stellten unter anderem erhöhtes Alter des Spenders und des Empfängers dar (126–128,179).

Die Überlebensanalyse ergab ein 1-Jahres Überleben von 82 Prozent. Nach drei Jahren lebten noch 65 Prozent, während nach fünf Jahren nur mehr 59 Prozent am Leben waren. Damit lagen die Überlebenszahlen im unteren Feld der Ergebnisse, die derzeit in der Literatur beschrieben werden. Grund hierfür könnte unter anderem eine häufigere Hepatitis C Infektion gewesen sein. In anderen Studien, bei denen Patienten innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, lagen die Überlebensraten nach einem Jahr zwischen 91,1 bis 96,2 Prozent. Nach fünf Jahren lebten in diesen Studien noch 65 – 86 Prozent. Zu beachten ist jedoch, dass in der Studie mit der 5-Jahres-

Überlebensrate von 86 Prozent, nur Patienten aufgenommen wurden, die in der Explantationsleber histopathologisch innerhalb der Milan-Kriterien gelegen waren. Somit wurden keine Patienten miterfasst, bei denen präoperativ ein zu kleiner Tumor angenommen wurde (55,65,152,153,166,167,180).

Einen weiteren wichtigen Einfluss auf das Überleben nach der Transplantation hat das histologisch diagnostizierte T-Stadium, das auch in der vorliegenden Arbeit den postoperativen Verlauf mitbestimmte (s. Abbildung 21). Die Kaplan-Meier Kurven der Patienten mit einem HCC Stadium pT1 oder pT2 verliefen annähernd gleich und unterschieden sich deutlich von der Kurve der Patienten mit pT3 Tumoren, die ein durchschnittlich deutlich kürzeres Überleben zeigten. Yao et al. führte eine Studie mit 70 HCC-Patienten durch und analysierte ebenfalls die Überlebenszeit nach der Lebertransplantation. Sie betrug nach 1 bzw. 5 Jahren für Patienten mit pT1 oder pT2 Tumoren 91,3 bzw. 72,4 Prozent und für Patienten mit pT3 82,4 bzw. 74,1 Prozent. HCC Patienten mit pT4 Tumoren hatten ein 1-Jahres-Überleben von 33,3 Prozent (55).

Verglich man die auswertbaren Überlebensdaten der Patienten nach einer Lebendspende ($n = 12$) mit denen, nach einer Postmortalspende ($n = 88$), so fand man zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Im Beobachtungszeitraum verstarben drei Patienten nach Lebendspende und 36 nach Postmortalspende. Betrachtete man die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven (s. Abbildung 23), so fiel ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf, wobei der Kurvenverlauf erst nach einiger Zeit divergiert und anfangs annähernd identisch ist. Das starke Auseinanderdriften der Kurven, könnte der ungleichen Patientenzahlen innerhalb der beiden Gruppen geschuldet sein. Hwang et al. konnte ebenso beim Vergleich der Überlebensraten zwischen Postmortalspende und Lebendspende nach drei Jahren keinen signifikanten Unterschied feststellen (89,9 vs. 91,4%) (61). In einer Studie mit 216 Patienten, die innerhalb der UCSF Kriterien transplantiert worden waren, war das rezidivfreie Überleben nach einer LDLT kürzer als nach einer DDLT. Nach 1 bzw. 5 Jahren lag dieses bei den LDLT Patienten bei 94 bzw. 80,7 Prozent und bei der Gruppe der DDLT Patienten bei 96 bzw. 88,6 Prozent ($p = 0,045$) (143).

4.2 Inhaltliche und methodische Vor- und Nachteile dieser Studie

Die vorliegende Arbeit untersuchte sowohl präoperative Parameter wie die Ätiologie, Wartezeit, Laborwerte oder die durchgeführten Bridgingverfahren als auch die Transplantation an sich inklusive dem histologischem Ergebnis und dem Krankenhausaufenthalt. Der postoperative Verlauf und die währenddessen aufgetretenen Komplikationen oder verwendeten Immunsuppressiva wurden ebenfalls über einen langen Zeitraum, im Mittel über $4,7 \pm 3,5$ Jahre, analysiert. Das mit 102 Patienten vergleichsweise große Patientenkollektiv, der lange Beobachtungszeitraum und die umfassende Dokumentation der jeweiligen Patientenverläufe stellen große Vorteile dieser Studie dar, die es ermöglichen, Patienten nach der Diagnose eines HCCs einen möglichen Krankheitsverlauf aufzeigen zu können.

Eine grundlegende Limitation dieser Arbeit stellt das retrospektive Studiendesign dar, das unter anderem aufgrund einer „Selection Bias“ zu systematischen Verzerrungen der Ergebnisse führen könnte. Ein weiteres Problem, dass sich ebenfalls durch das gewählte Studiendesign ergab, ist die nicht immer lückenlose Dokumentation aller Werte und Untersuchungsergebnisse der Studienpatienten. Dadurch konnte man teilweise im Rahmen der statistischen Auswertung nicht das gesamte Studienkollektiv in die Analyse mit aufnehmen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Es liegt eine retrospektive Analyse von 102 Patienten vor, die aufgrund eines HCCs eine Lebertransplantation erhalten hatten. Im Zentrum stand die Identifikation von Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit einem HCC-Rezidiv und dem Gesamtüberleben stehen und der Erfolg präoperativer Behandlungsstrategien. Ein besonderer Fokus wurde auch auf die Rolle der Immunsuppression mit mTOR-I und CNI gelegt. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Patienten anhand der hier erhobenen Ergebnisse nach der Diagnose eines HCCs mögliche Verläufe und Therapieoptionen aufzeigen zu können.

Es gilt festzuhalten, dass unsere Ergebnisse mit den bereits veröffentlichten Publikationen in vielen Punkten, unter anderem der Überlegenheit einer Immunsuppression mit m-TOR-Inhibitoren bezüglich der Nierenfunktion, übereinstimmen. Hier war auffällig, dass Patienten, die man mit Calcineurin Inhibitoren behandelte anfangs eine gute GFR zeigten, welche sich im Verlauf nach der Transplantation kontinuierlich verschlechterte. Im Gegensatz dazu, blieb die GFR der Patienten, die eine Immunsuppression mit mTOR Inhibitoren erhielten, über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil, wenn auch auf einem niedrigeren Niveau. 11,5 Prozent der Patienten in dieser Studie entwickelten im Verlauf ein Nierenversagen, wobei das weibliche Geschlecht und die immunsuppressive Kombination aus Ciclosporin und anschließender Sirolimusgabe Risikofaktoren hierfür darstellten.

Neben der Entwicklung eines Nierenversagens, stellte das Auftreten einer Narbenhernie mit 43,7 Prozent eine sehr häufige Komplikation dar, die vor allem bei Männern zu beobachten war. Unter diesem Aspekt, war die ausschließliche Gabe von CNI ein protektiver Faktor, der sich aber statistisch als nicht signifikant erwies.

Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Komplikation im Bereich der Gallengänge entwickelten (in dieser Studie 45,5%), lagen die Überlebenskurven deutlich unter der Vergleichsgruppe ohne derartige Komplikationen. Risikofaktoren hierfür waren männliches Geschlecht und eine schlechte Spenderleberperfusion.

Nach wie vor ist ungeklärt welche Gruppe an Immunsuppressiva überlegen ist und bei der lebenslang notwendigen Einnahme das geringste Nebenwirkungspotential aufweist. Um den Einfluss der Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf besser

analysieren zu können, werden in Zukunft multizentrische randomisierte Studien benötigt werden. Einen Anfang machte die bereits erwähnte und vom Universitätsklinikum Regensburg initiierte „Silver-Studie“, bei der Patienten, die mit mTOR Inhibitoren immunsupprimiert wurden, einen Vorteil bezüglich dem rezidivfreiem Überleben und dem Gesamtüberleben zeigten (103,114).

In der vorliegenden Arbeit konnte man im Hinblick auf das Gesamtüberleben und der Rezidivraten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Regimen feststellen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 82 Prozent. Nach drei Jahren lebten noch 65 Prozent, während nach fünf Jahren nur mehr 59 Prozent am Leben waren. Negativ wirkten sich vor allem ein fortgeschrittenes T-Stadium und eine HCV-Infektion aus, die bei 46,4 Prozent aller untersuchten Patienten diagnostiziert werden konnte. Der hohe Anteil an Hepatitis C Infizierten Patienten könnte eine Erklärung für die, verglichen mit anderen Studien, niedrigen Überlebensraten sein.

Die optimale Therapie nach Diagnosestellung eines HCCs durchzuführen, wird auch in Zukunft intensive Forschung und große Studien notwendig machen. Aufgrund des immer größeren Bedarfs an Spenderorganen und der mäßigen Spendebereitschaft wird die Organknappheit weiter zunehmen und Alternativmethoden wie die Lebendspende oder Bridgingverfahren an Bedeutung gewinnen.

In dieser Studie konnte man die Erkenntnis gewinnen, dass Patienten, bei denen das HCC keine vaskuläre Invasion oder Multifokalität zeigte, sich in einem niedrigerem T-Stadium befand und die nur kurz auf der Warteliste standen, eine günstigere Prognose hatten und weniger Rezidive entwickelten. Weitere günstige Konstellationen, die vor allem das Risiko einer Gallenwegskomplikation senkten, waren ein niedriges Alter, sowohl vom Empfänger als auch vom Spender, und das weibliche Geschlecht. Bei Patienten, deren HCC sich aufgrund einer Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis C Infektion entwickelte und schlechtere Laborwerte vor der Transplantation hatten, konnte man einen ungünstigeren postoperativen Verlauf beobachten.

Insgesamt decken sich diese Ergebnisse mit dem derzeitigen Stand der Wissenschaft und es bleibt festzuhalten, dass die Entscheidung ob eine Transplantation durchgeführt werden soll oder man besser reseziert oder eine konservative Therapieform wählt, immer individuell im Einzelfall neu entschieden werden muss.

6 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen:

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 Child-Pugh Klassifikation, modifiziert nach (40) | 11 |
| Tabelle 2 ECOG-Performance-Status modifiziert nach (42) | 13 |
| Tabelle 3 BCLC-Klassifikation, modifiziert nach (36) | 13 |
| Tabelle 4 RECIST-Kriterien modifiziert nach (36) | 24 |
| Tabelle 5 T-Stadien beim HCC, modifiziert nach (141) | 33 |
| Tabelle 6 Präoperativ erfasste Parameter I | 40 |
| Tabelle 7 Präoperativ erfasste Parameter II | 41 |
| Tabelle 8 Perioperativ erfasste Parameter | 41 |
| Tabelle 9 Clavien und Dindo Klassifikation, modifiziert nach (165) | 42 |
| Tabelle 10 Follow-up Parameter | 43 |
| Tabelle 11 Labor präoperativ | 46 |
| Tabelle 12 Ischämiezeiten | 49 |
| Tabelle 13 G-/L-/V-/R-Status, modifiziert nach (36,141,168) | 49 |
| Tabelle 14 Histologie der Explantalleber | 50 |
| Tabelle 15 Tumorcharakteristik DDLT - LDLT | 57 |
| Tabelle 16 Transplantationsdetails DDLT – LDLT I | 57 |
| Tabelle 17 Transplantationsdetails DDLT - LDLT II | 58 |
| Tabelle 18 Laborwerte gesamt | 59 |
| Tabelle 19 MELD-Korrelation (Univariate Analyse) | 63 |
| Tabelle 20 Risikofaktoren, assoziiert mit Auftreten einer Narbenhernie nach 12 Monaten (Multivariate Analyse) | 67 |
| Tabelle 21 Korrelation mit Gallenwegskomplikationen (Multivariante Analyse) | 69 |

Abbildungen:

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 BCLC-Klassifikation und Therapieverfahren, modifiziert nach (15) | 12 |
| Abbildung 2 Ätiologie | 45 |
| Abbildung 3 Angewandte Bridgingverfahren | 48 |
| Abbildung 4 Stationäre Komplikationen nach Clavien und Dindo | 50 |
| Abbildung 5 Immunsuppressiva (Analysierte Patienten) | 52 |
| Abbildung 6 Verlauf immunsuppressives Regime | 53 |
| Abbildung 7 Immunsuppressiva im Follow-up Zeitraum | 54 |
| Abbildung 8 Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum | 55 |
| Abbildung 9 Kaplan-Meier Überlebenskurven | 56 |
| Abbildung 10 Kreatinin Verlauf | 60 |
| Abbildung 11 INR Verlauf | 60 |
| Abbildung 12 Bilirubin Verlauf | 61 |
| Abbildung 13 Albumin Verlauf | 61 |
| Abbildung 14 GFR Verlauf | 62 |
| Abbildung 15 Kaplan-Meier Re-LTx | 65 |
| Abbildung 16 Narbenhernien im gesamten Beobachtungszeitraum | 66 |
| Abbildung 17 Gallenwegskomplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum | 68 |
| Abbildung 18 Kaplan-Meier Gallengangskomplikationen | 68 |
| Abbildung 19 Verlauf der Nierenwerte unter CNI und m-TOR-I Therapie | 70 |
| Abbildung 20 HCC-Rezidiv | 71 |
| Abbildung 21 Kaplan-Meier T-Status, Hepatitis C | 74 |
| Abbildung 22 Kaplan-Meier Gesamtüberlebenskurve von Patienten mit ausschließlicher CNI oder mTOR-I Immunsuppression bis mind. 12 Monate nach der Transplantation | 75 |
| Abbildung 23 Kaplan-Meier Lebend vs. Postmortalspende | 76 |

7 Literaturverzeichnis

References

1. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010;101(3):579–85.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010;127(12):2893–917.
3. Güthle M, Dollinger PDM. Epidemiologie und Risikofaktoren des hepatzellulären Karzinoms. *Der Radiologe* 2014;54(7):654–9.
4. Mittal S, El-Sera HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology* 2013;47:S2.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006;45(4):529–38.
6. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br. J. Cancer* 2005;92(3):607–12.
7. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *The Lancet* 1981;318(8256):1129–33.
8. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 2008;26(49):6266–73.
9. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47(1):131–6.
10. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2009;50(6):1142–54.
11. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(9):1485–91.

12. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology* 2004;127(5):1372–80.
13. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777–82.
14. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int. J. Cancer* 2001;94(2):290–6.
15. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020–2.
16. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33(3):647–51.
17. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine* 2010;3(2):169.
18. Mueller S, Millonig G, Seitz HK, et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C: A frequently underestimated combination. *WJG* 2009;15(28):3462.
19. Vilarinho S, Taddei T, et al. Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma: New Advances and Challenges. *Current treatment options in gastroenterology* 2015;13(2):219–34.
20. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*;42(5):1208–36.
21. El-Serag, Hashem B., et al. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2011;365(12):1118–27.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine* 2003;348(17):1625–38.
23. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23(7):41–8.

24. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *The American journal of medicine* 1996;101(4):422–34.
25. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295(1):65–73.
26. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54(6):1987–97.
27. Schlitt HJ, Farkas SA. HCC und Lebertransplantation. *HepNet Journal* 2011;5(1):6–7.
28. Teeffey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of Primary Hepatic Malignancy in Liver Transplant Candidates: Prospective Comparison of CT, MR Imaging, US, and PET 1. *Radiology* 2003;226(2):533–42.
29. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30(1):37–47.
30. Quaia E, Lorusso A, Grisi G, Stacul F, et al. The Role of CEUS in the Characterization of Hepatocellular Nodules Detected During the US Surveillance Program – Current Practices in Europe. *Ultraschall in Med* 2012;33:S48-S56.
31. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(10):698–711.
32. Zhang B, Yang B. Combined α fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *Journal of Medical Screening* 1999;6(2):108–10.
33. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2004;130(7):417–22.
34. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034–42.
35. European Association for Study of Liver. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2012;48(5):599.

36. Greten TF, Malek NP, Schmidt S. Diagnostik und Therapie des hepatzellulären Karzinoms - S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom. *Gastroenterology* 2013;51:1269–326.
37. Abdalla EK, Stuart KE, Tanabe KK, et al. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma [Internet] [cited 2015 Jun 10]. Available from: http://www.up-to-date.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma?source=search_result&search=hcc+transplantation&selected-Title=2%7E150#H16.
38. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47(1):82–9.
39. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surgery* 1973;60(8):646–9.
40. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery 1964;1:1.
41. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41(4):707–16.
42. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5(6):649–56.
43. Forner A, Reig ME, De Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin. Liver Dis.* 2010;30(1):61–74.
44. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47(1):82-89.
45. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2003;362(9399):1907–17.
46. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429–42.
47. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 1996;334(11):693–700.

48. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2008;15(4):1001–7.
49. Bundesärztekammer, B. Ä. K. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lebertransplantation [Internet]. 2011 [cited 2015 May 3]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Leber_09122013.pdf.
50. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, Gish RG. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl.* 2006;12(3):85–7.
51. Freeman RB, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl.* 2006;12(3):128–36.
52. Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, et al. Improving liver allocation: MELD and PELD. *American Journal of Transplantation* 2004;4(9):114–31.
53. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008;134(5):1342–51.
54. G Tsoulfas, SA Curley, EK Abdalla, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [Internet] [cited 2015 Jun 10]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma?source=search_result&search=hcc+transplantation&selectedTitle=1%7E150#H21.
55. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–403.
56. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1278–87.
57. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The lancet oncology* 2009;10(1):35–43.

58. DSO. Leber - Warteliste und Vermittlung [Internet] [cited 2015 May 3]. Available from: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/leber.html>.
59. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33(5):1073–9.
60. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. An Increase in Deceased Donor Incidence Alleviated the Need for Urgent Adult Living Donor Liver Transplantation in a Korean High-Volume Center. *Transplantation proceedings* 2010;42(5).
61. Hwang S, Lee SG, Joh JW, et al. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplants. *Liver Transpl*. 2005;11(10):1265–72.
62. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135(2):468–76.
63. Middleton PF, Duffield M, Lynch SV. Living donor liver transplantation—Adult donor outcomes: A systematic review. *Liver Transplantation* 2006;12(1):24–30.
64. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2014 [Internet] [cited 2015 Sep 17]; [158 p.]. Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2014.pdf.
65. Macdonald B, Sewell JL, Harper AM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of factors predicting outcome in 1074 patients in OPTN Region 5. *Clinical transplantation* 2015.
66. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999;30(6):1434–40.
67. Bhouri S, Sposito C, Germini A, et al. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010;23(7):712–22.
68. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, 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 Transplantation* 2003;9(7):684–92.

69. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplantation* 2002;8(10):873–83.
70. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50(1):123–8.
71. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2006;12(8):1260–7.
72. Sheu JC., Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. - Abstract - Europe PubMed Central. *Gastroenterology* 1985;89(2):259–66.
73. Jiang G, Xu X, Ren S, Wang L. Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology* 2014;35(4):3405–8.
74. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. Hepatobiliary cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009;7(4):350–91.
75. Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9(9):1207–15.
76. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;57(4):794–802.
77. Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(1):51–8.
78. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;359(9319):1734–9.
79. Zhong JH, Xiang BD, Gong WF, et al. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. *PLoS ONE* 2013;8(7):e68193.

80. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008;43(6):727–35.
81. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5):194–205.
82. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(3):792–800.
83. Jourabchi N, Beroukhim K, Tafti BA, et al. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention* 2014;3(1):8–18.
84. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(3):205–16.
85. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease* 2010;30(1):52–60.
86. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer* 2009;45(2):228–47.
87. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008;359(4):378–90.
88. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* 2009;10(1):25–34.
89. Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, et al. Orthotopic Lebertransplantation. *Der Chirurg* 2008;79(2):112–20.
90. Bechstein WO, Wullstein C. Transplantation abdomineller Organe - was gibt es Neues? 1st ed. Bremen: Uni-Med Science; 2005.
91. Walter J, Burdelski M, Bröring DC, et al. Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105(6):101–7.

92. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al. Liver Regeneration and Function in Donor and Recipient after right lobe Adult to Adult living donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2000;69(7):1375–9.
93. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Archives of Surgery* 2000;135(3):336–40.
94. Welker MW, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation—an emerging clinical challenge. *Transplant International* 2013;26(2):109–18.
95. Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Geissler EK. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence. *Transplantation* 2011;91(11):1173–6.
96. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann. Surg.* 2008;248(5):857–62.
97. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transplant International* 2013;26(10):999–1006.
98. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005.
99. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2004;4(6):905–13.
100. Cholongitas E, Shusang V, Germani G. Long-term follow-up of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus and microemulsified cyclosporin. *Clinical transplantation* 2011;25(4):614–24.
101. Vivarelli M, Dazzi A, Cucchetti A, et al. Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience. *Transplant. Proc.* 2010;42(7):2579–84.
102. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1237–43.

103. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10(1):190.
104. Hui ICF, Tung EKK., Sze KMF, et al. Rapamycin and CCI-779 inhibit the mammalian target of rapamycin signalling in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2010;30(1):65–75.
105. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1834–42.
106. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. A clinical assessment of mycophenolate drug monitoring after liver transplantation. *Clinical transplantation* 2010;24(2):E35 - E42.
107. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghir M, Meeberg GA, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10(10):1301–11.
108. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007;83(9):1162–8.
109. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14(5):633–8.
110. Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant. Proc.* 2008;40(10):3548–53.
111. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010;89(2):227–31.
112. Menon KV, Hakeem AR, Heaton N. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37(4):411–9.
113. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplantation Reviews* 2015.

114. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation* 2016;100(1):116–25.
115. Kahn J, Müller H, Iberer F, et al. Incisional hernia following liver transplantation: incidence and predisposing factors. *Clin Transplant* 2007;21(3):423–6.
116. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Annals of surgery* 2005;241(6):905–18.
117. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35(3):680–7.
118. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural History of Clinically Compensated Hepatitis C Virus–Related Graft Cirrhosis After Liver Transplantation. *Hepatology* 2000;32(4):852–8.
119. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ, et al. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35(5):1179–85.
120. Narayanan MKV, Nyberg SL, Harmsen WS, et al. MELD and Other Factors Associated with Survival after Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(5):819–25.
121. Gastaca M, Valdivieso A, Ruiz P, et al. Reducing the incidence of incisional hernia after liver transplantation. *Transplant International* 2010;23(5):559–60.
122. Vardanian AJ, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Incisional hernia after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;203(4):421–5.
123. Gomez R, Hidalgo M, Marques E, et al. Incidence and predisposing factors for incisional hernia in patients with liver transplantation. *Hernia* 2001;5(4):172–6.
124. Goede B, Eker HH, Klitsie PJ, et al. Incisional hernia after liver transplantation: risk factors and health-related quality of life. *Clin Transplant* 2014;28(7):829–36.
125. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, et al. Early use of mammalian target of rapamycin inhibitors is an independent risk factor for incisional hernia development after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2012;18(2):188–94.
126. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2006;(243):89–101.

127. Porrett PM, Hsu J, Shaked A. Late surgical complications following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(2):12–8.
128. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long term outcomes from a single center. *Annals of surgery* 2011;253(4):817.
129. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *New England Journal of Medicine* 1996;334(13):815–21.
130. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122(4):889–96.
131. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S, et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312(6):631–40.
132. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine* 2003;349(10):931–40.
133. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, et al. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl*. 2009;15(9):1142–8.
134. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106(6):1618–24.
135. Escartin A, Sapisochin G, Bilbao I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2007;39(7):2308–10.
136. Sharma P, Welch K, Hussain H, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57(3):806–12.
137. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Annals of surgery* 2005;242(2):158–71.
138. Roberts JP. Tumor surveillance—what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005;11(2):45–6.

139. Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, et al. The Impact of Pre-Operative Loco-Regional Therapy on Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Transplantation* 2005;5(4):795–804.
140. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, et al. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2006;81(12):1633–9.
141. Wittekind CH, Meyer H-J. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
142. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, et al. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2009;33(5):361–9.
143. Park MS, Lee KW, Suh SW, et al. Living-donor liver transplantation associated with higher incidence of hepatocellular carcinoma recurrence than deceased-donor liver transplantation. *Transplantation* 2014;97(1):71–7.
144. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 2011;53(5):1570–9.
145. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *New England Journal of Medicine* 2002;346(14):1074–82.
146. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1861–6.
147. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Diseases* 1998;19(3):311–22.
148. Maggs JRL, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA, et al. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35(10):1113–34.
149. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27(6):1572–7.

150. Yoo, Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ, et al. The Outcome of Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States Between 1988 and 2001: 5-Year Survival Has Improved Significantly With Time. *Journal of clinical oncology* 2003;21(23):4329–35.
151. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, Terella A, Hertl M, Cosimi AB, Chung RT. Liver transplantation outcomes for early- \leq stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *Liver Transplantation* 2004;10(11):1343–54.
152. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplantation* 2011;17(2):44–57.
153. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, 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):502.
154. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival-a European single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):986–93.
155. Ikai I, Arii S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101(4):796–802.
156. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Annals of surgery* 2002;236(5):602.
157. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(7):1908–16.
158. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J. Am. Coll. Surg.* 2007;205(1):27–36.
159. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000;32(2):233–8.

160. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1274–83.
161. Labor Dr. Limbach und Kollegen. MELD-Score [Internet]. Heidelberg. 2009 [cited 2015 May 5]. Available from: http://www.labor-limbach.de/MELD-Score.351.0.html?&no_cache=1.
162. Labor Dr. Limbach & Kollegen. Vereinfachte MDRD-Formel [Internet]. Heidelberg. 2010 [cited 2015 May 5]. Available from: http://www.labor-limbach.de/Vereinfachte-MDRD-Fo.220.0.html?&no_cache=1.
163. Levey AS, Greene T, Kusek JW. MDRD Study Group: simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
164. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem.* 2007;53(4):766–72.
165. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004;240(2):205–13.
166. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(3):819–27.
167. Yao FY. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: down-staging with a view to liver transplantation--yes. *Seminars in liver disease* 2006;26(3):239–47.
168. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies, *Cancer*, 7(3), 462-503. *Cancer* 1954;7(3):462–503.
169. Geissler EK, Scherer MN, Schlitt HJ. Calcineurin Inhibitor Free De Novo Immunosuppression in Liver Transplant Recipients With Pretransplant Renal Impairment: Results of a Pilot Study (PATRON07). *Transplantation* 2015.
170. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transplantation* 2002;8(9):736–48.

171. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110(4):726–34.
172. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression?. *Transplantation* 2002;74(12).
173. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5):S277–S282.
174. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2014;20(8):937–44.
175. Garces G, Contreras G, Carvalho D, et al. Chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in recipients receiving tacrolimus. *CN* 2011;75(02):150–7.
176. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012;12(11):3008–20.
177. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, et al. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95(5):755–60.
178. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77(2):226–31.
179. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Annals of surgery* 1994;219(1):40.
180. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, 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 Transplantation* 2006;12(12):1761–9.

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Schlitt, dem Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Regensburg, an dessen Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Stefan Farkas bedanken, der das Thema stellte und mir mit seinen Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand.

Einen besonderen Dank für die kompetente, hervorragende Betreuung, während der gesamten Zeit der Arbeit möchte ich auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Philipp Renner aussprechen, der trotz seiner umfassenden Verpflichtungen im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit stets Zeit für zahlreiche persönliche Treffen hatte und mich immer bestens unterstützte.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Niederauer Stefan
Geburtsdatum und -ort: 27.06.1990 in Landshut
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung:

1996 – 2000 Grundschule Neuhausen
2000 – 2009 Maristen-Gymnasium Furth

Zivildienst:

09/2009 – 05/2010 Zivildienstleistender auf der Intensivstation im Klinikum Landshut

Studium:

2010 – 2012 Humanmedizin; 1. Studienabschnitt an der Universität Heidelberg/Fakultät Mannheim
2012 – 2016 Humanmedizin; 2. Studienabschnitt an der Universität Regensburg

Famulaturen/PJ:

2013 bis 2015 **Famulaturen:** Innere Medizin (St. Josef Kh. Rgbg.), Allgemeinmedizin (Dr. Liebl), Anästhesie (BB. Rgbg.), Notaufnahme (UKR)

2015 bis 2016 **PJ:** Chirurgie (Kh. Landshut-Achdorf)
Innere Medizin (Klinikum Landshut)
Neurologie (BB. Rgbg.)

Klinische Laufbahn:

04/2017 – aktuell Assistenzarzt am Klinikum Landshut in der Abteilung für Innere Medizin I

10 Eidestattliche Versicherung

Niederauer, Stefan Josef

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Langzeitverlauf nach Lebertransplantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort,

Datum Unterschrift