

**Rezidiv-Häufigkeit bei orthotop lebertransplantierten Patienten mit
hepatozellulärem Karzinom
in Abhängigkeit von Gefäßinvasion, Menge, Ausmaß und Grading der
Tumorherde**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Yvonne Nohl geb. Findeisen
aus Lutherstadt Wittenberg
2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Steffen Manekeller
2. Gutachter: Prof. Dr.med. U. Spengler

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.04.2014

Aus Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie
Direktor Prof. Dr. med. J. C. Kalff

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 2. | Einleitung | 7 |
| 2.1 | Ein HCC entwickelt sich als maligne Entartung der Hepatozyten..... | 7 |
| 2.1.1 | Epidemiologie und Ätiologie | 7 |
| 2.1.2 | Klinik..... | 8 |
| 2.1.3 | Diagnostik..... | 8 |
| 2.1.4 | Staging und TNM-Klassifikation | 12 |
| 2.1.5 | Morphologie und Grading | 13 |
| 2.1.6 | Therapieoptionen | 15 |
| 2.2 | Die Lebertransplantation als Therapie des HCC | 17 |
| 2.2.1 | Historische Entwicklung der Lebertransplantation in Bonn..... | 17 |
| 2.2.2 | Entwicklung von Organangebot und -nachfrage..... | 17 |
| 2.2.3 | Allokation der Spenderorgane | 20 |
| 2.2.4 | MELD-System und HCC..... | 22 |
| 2.2.5 | Milan-Kriterien zur Indikation einer Lebertransplantation..... | 23 |
| 2.2.6 | Veränderung der Indikationen zur OLTX 2001-2010..... | 24 |
| 2.2.7 | Operative Technik | 25 |
| 2.2.8 | Immunsuppression nach Lebertransplantation..... | 25 |
| 2.2.9 | Das bisherige Nachsorgeschema bei HCC erfolgt zunächst vierteljährlich | 26 |
| 2.3 | Prognose, Langzeitergebnisse und Rezidiv | 27 |
| 2.4 | Aufgabenstellung..... | 30 |
| 3. | Methoden | 31 |
| 3.1 | Studiendesign..... | 31 |
| 3.1.1 | Einschlusskriterien | 31 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.1.2 | Ausschlusskriterien..... | 31 |
| 3.1.3 | Endpunkte und follow-up..... | 31 |
| 3.2 | Analysen und Statistik | 32 |
| 3.2.1 | Datenerhebung..... | 32 |
| 3.2.2 | Statistische Analysen | 34 |
| 4. | Ergebnisse | 36 |
| 4.1 | Patientenkollektiv und histologische Daten | 36 |
| 4.2 | Charakteristika der HCC-Rezidive..... | 40 |
| 4.3 | Follow-up und rezidivfreies Überleben | 43 |
| 4.4 | Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben und das Auftreten von Rezi- diven..... | 45 |
| 4.4.1 | Bridging-Therapie | 45 |
| 4.4.2 | Art der Gefäßanastomose | 46 |
| 4.4.3 | T-Stadium..... | 47 |
| 4.4.4 | V-Stadium..... | 47 |
| 4.4.5 | Grading..... | 48 |
| 4.4.6 | Herdanzahl und Herdfläche..... | 49 |
| 5. | Diskussion | 55 |
| 5.1 | Patientenkollektiv | 55 |
| 5.2 | Charakteristika der Rezidive..... | 57 |
| 5.3 | Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben und das Auftreten von Rezi- diven..... | 58 |
| 5.3.1 | Untersuchte Faktoren ohne statistische Relevanz zur Rezidivhäufigkeit..... | 59 |
| 5.3.2 | Untersuchte Faktoren mit Tendenz zum erhöhten Risiko für ein Rezidiv | 60 |
| 5.3.3 | Untersuchte Faktoren mit statistisch erhöhtem Risiko für ein Rezidiv | 60 |
| 5.4 | Was bleibt zu tun? Resultierende Fragestellungen. | 61 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------|
| 6. | Zusammenfassung..... | 63 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 64 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| A. | Arteria |
| AFP | Alpha-Feto-Protein |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| DSO | Deutsche Stiftung Organtransplantation |
| EGF | „epidermal growth factor“ |
| FNH | fokale noduläre Hyperplasie |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| HU | „high urgency“ |
| INR | „international normalized ratio“ |
| KM | Kontrastmittel |
| labMELD | Laborparameter bestimmter MELD-Wert |
| matchMELD | zugewiesener MELD-Wert |
| MELD | „model for end-stage liver disease“ |
| mTOR | „mammalian Target of Rapamycin“ |
| NT | „temporarily not transplantable“ |
| (O)LTX | (orthotope) Lebertransplantation |
| OR | Odds Ratio |
| PEI | perkutane Ethanolinjektion |
| p53 | „Protein 53“, ein Tumorsuppressor-Protein |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| SIRT | selektive interne Radiotherapie |
| T | „transplantable“ |
| TACE | transarterielle Chemoembolisation |
| TNM-Stadium | Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Stadium |
| TPG | Transplantationsgesetz |
| UCSF | University of California, San Francisco |
| UICC | „union internationale contre le cancer“ |
| UNOS | „United Network for Organ Sharing“ |
| V. | Vena |
| VEGF | „vascular endothelial growth factor“ |
| WL | Warteliste |

2. Einleitung

2.1 Ein HCC entwickelt sich als maligne Entartung der Hepatozyten

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit stehen die primären Malignome der Leber an fünfter Stelle der Krebsstatistik (El-Serag und Rudolph, 2007), wobei die Inzidenz geographisch stark variiert (Hirner und Weise, 2004). 90 % der primären Malignome in der Leber sind HCCs.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen pro Jahr weist mit mehr als 100 Fällen pro 100.000 Einwohner Afrika auf, wohingegen in Europa die Inzidenz deutlich niedriger bei 6-8 Fällen pro 100.000 Einwohner liegt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). In Zonen mit niedriger Inzidenz manifestiert sich die Krankheit meist erst nach dem 50. Lebensjahr, bedingt durch die altersverschobene Genese der Leberzirrhose (Riede und Schäfer, 1995). Männer entwickeln im Schnitt viermal häufiger ein HCC als Frauen.

Das primäre Leberzellkarzinom stellt in Europa in etwa 80 % der Fälle den malignen Endpunkt einer bestehenden Leberzirrhose dar, die als Präkanzerose angesehen werden kann (Stättner und Karner, 2011). Hierbei besteht das größte Risiko einer primären Malignomerkrankung für Zirrhose-Patienten mit viraler Hepatitis-Genese. Liegt eine äthyltoxische Leberzirrhose vor, liegt die Inzidenz eines HCCs nach 10 Jahren bei etwa 20 %. Gelegentlich bildet sich ein HCC auch ohne Feststellung einer vorliegenden Leberzirrhose. Die Angaben in der Literatur schwanken hierzu erheblich, lassen sich jedoch in den Niedriginzidenzgebieten auf etwa 15-20 % abschätzen (Evert und Dombrowski, 2008). In Regionen mit hoher Inzidenz steht ein HCC vor allem mit der hohen Rate an Hepatitis-B-Virus-Infektionen in Zusammenhang.

Molekularbiologisch lassen sich abh. von der Genese des primären Leberzellkarzinoms verschiedene Mechanismen beobachten, die auf zellulärer Ebene zum Tumorwachstum führen.

Liegt eine virale Erkrankung z.B. mit Hepatitis-B-Viren vor, so wird über die Integration in das Genom der Wirtszelle direkt ein selektiver Wachstumsvorteil verursacht (Brechtot et al., 1980). RNA-Viren dagegen erreichen die Entstehung eines Tumors indirekt durch

Induktion einer Entzündungs-Fibrose-Zirrhose-Sequenz. Die Fibrose-Zirrhose-Sequenz an sich ist bei etwa 80 % der HCC-Patienten nachweisbar (Friedman, 2004).

Hepatozelluläre Karzinome können sich ohne Vorliegen einer Leberzirrhose auch über eine Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln (Burri et al., 2006). Molekulare Veränderungen können hierbei sowohl den Verlust von Tumorsuppressor-Genen wie z.B. p53 als auch die Aktivierung von Proto-Onkogenen wie z.B. des EGF-oder des VEGF-Rezeptors umfassen (Breuhahn et al., 2006; El-Serag und Rudolph, 2007; Tannapfel et al., 2001). Daraus resultieren u.a. Störungen in der Zellzyklusprogression, eine verminderte Rate an Apoptosen von neoplastischen Hepatozyten und eine erhöhte Neoangiogenese.

2.1.2 Klinik

Grundsätzlich können maligne Lebertumoren aufgrund der ausgeprägten Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten und der hohen Kompensationsrate von funktionell ausgefallenem Lebergewebe lange Zeit asymptomatisch bleiben. Dies führt dazu, dass bei Diagnosestellung in etwa 85 % der Fälle bereits fortgeschrittene Tumorstadien (T3/T4) vorliegen (Hirner und Weise, 2004). Bei Größenzunahme können Oberbauchschmerzen durch einen Kapseldehnungsschmerz der Leberoberfläche hervorgerufen werden. Bei Ruptur und Einblutung kann unter Umständen ein akutes Abdomen mit chirurgischer Interventionspflicht auftreten. Kommt es zu einem cholestatischen Verschluss, wird ein Ikterus beobachtet.

Abgesehen davon sind allgemeine Symptome wie rezidivierendes Fieber, schneller ungewollter Gewichtsverlust, ein Leistungsknick oder eine Anämie als Zeichen einer möglichen konsumierenden Erkrankung ebenfalls häufig zu beobachten, wobei davon Symptome einer dekompensierten Leberzirrhose getrennt werden müssen. Dies ist jedoch nicht immer möglich.

2.1.3 Diagnostik

Zunächst ist festzustellen, ob ein erhöhtes Risiko für ein primäres Leberzellkarzinom wie z.B. das Vorliegen einer Hepatitis B bzw. C, ein Alkoholabusus oder eine bereits vorhandene Leberzirrhose besteht. Ist dies der Fall, so sind regelmäßige Screeninguntersuchungen mittels Sonographie und AFP-Bestimmung indiziert (Schacherer und

Schlottmann, 2009). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aus 1999 empfehlen dies zur Überwachung von Risikopatienten in etwa sechsmonatigen Abständen. Fallen die Sonographie und/oder der AFP-Wert pathologisch auf, so ist eine weitere Abklärung meist zunächst mittels radiologischer Bildgebung wie CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) indiziert.

Das Ziel dieser „Screening-Untersuchungen“ ist es, ein HCC möglichst früh im potentiell kurativen Stadium zu diagnostizieren. Daher sind weitere Differentialdiagnosen vor allem in einer Zirrhose-Leber wie benigne Lebertumoren, Metastasen eines anderen Tumors oder auch ein Leberabszess bei infektiösem Krankheitsbild auszuschließen. Die Diagnostik soll eine möglichst präzise Stadieneinteilung des HCC herbeiführen und so das weitere therapeutische Vorgehen bahnen (DGVS, 1999). Abb. 1 zeigt verschiedene CT-radiologische Differentialdiagnosen eines Leberherdes vom Hämangiom über einen Leberabszess, eine fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und schließlich ein hepatozelluläres Karzinom.

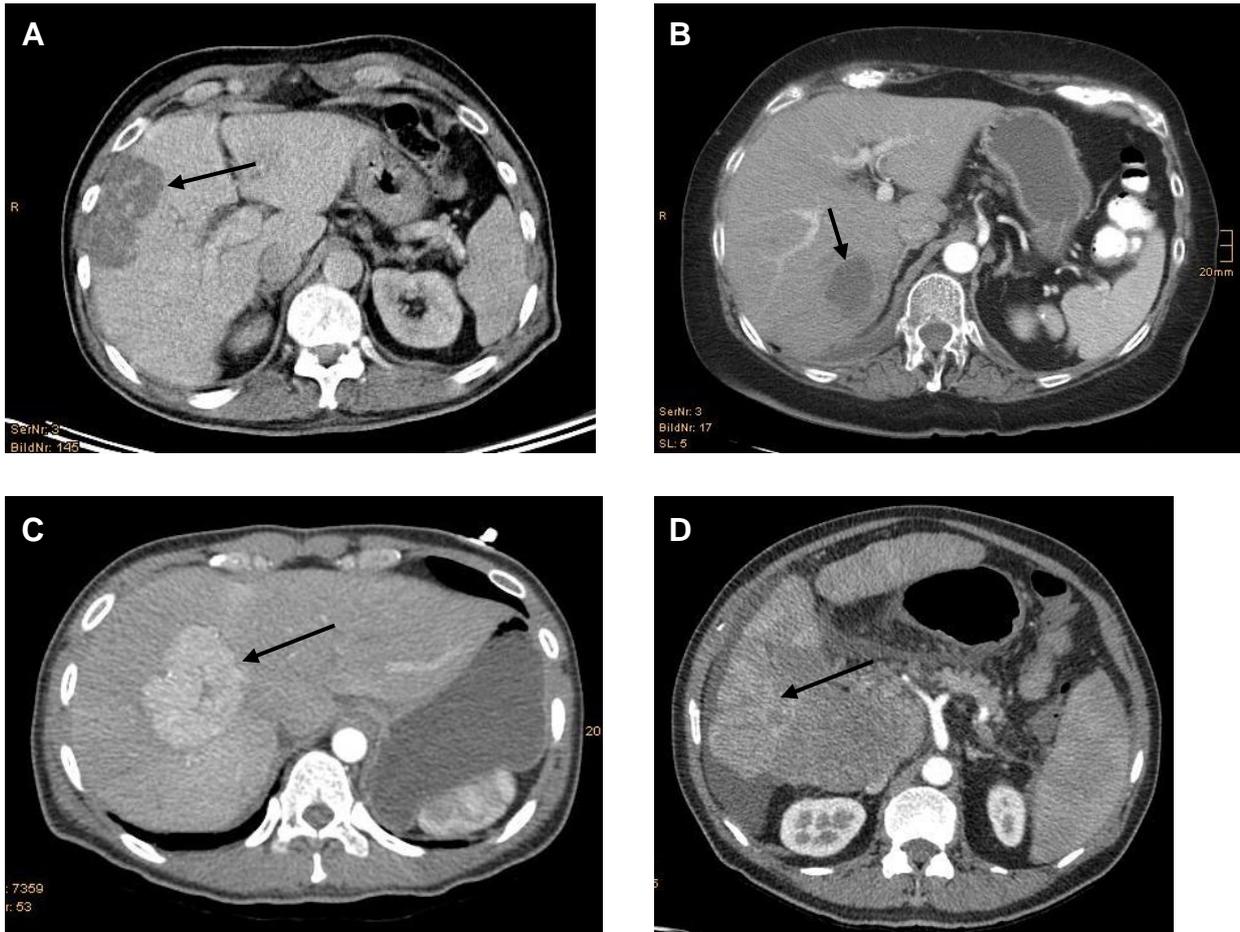


Abb. 1: Radiologische Leberherdbefunde in versch. Aufnahmephasen: **A** Hämangiom mit fleckig erscheinendem Kontrastmittel(KM)-Verhalten, portalvenöse Phase. **B** Leberabszess mit erkennbarer Kapsel, portalvenöse Phase. **C** Fokale noduläre Hyperplasie mit früharterieller KM-Anreicherung und zentraler Narbe. **D** Hepatozelluläres Karzinom in arterieller Phase (mit freundlicher Genehmigung der Radiologischen Klinik der Universitätsklinik Bonn bzw. Malteserkrankenhaus Bonn)

Zur Routinediagnostik bei Verdacht auf HCC zählen abgesehen von einem 3-Phasen-CT nach i.v. Kontrastmittelgabe bzw. einem MRT in der weiteren Abklärung und zur Stadieneinteilung noch ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und eine Hepatitisserologie. Die größte Herausforderung innerhalb der nichtinvasiven Diagnostik stellen Leberherde < 3 cm in einer Zirrhose-Leber dar (Stättner und Karner, 2011).

Zur weiteren Therapieplanung ist in der Regel eine histologische Sicherung der Diagnose erforderlich. Eine bioptische Sicherung eines HCCs sollte jedoch durchaus im Einzelfall kritisch hinterfragt werden. So kommt es nicht selten zu falsch negativen Befunden, v.a. bei Vorliegen nekrotischen Gewebes oder eines hochdifferenzierten HCC.

Im schlechtesten Fall wurde der fragliche Tumor nicht getroffen, was eine wiederholte Biopsie im zeitlichen Abstand zur Folge hätte (Caturelli et al., 2002). Während Schacherer und Schlottmann (2009) die Rate der Stichkanalmetastasen als „selten, therapeutisch angebar“ und das Blutungsrisiko einer perkutanen Biopsieentnahme als gering einstufen, sehen andere Autoren allein das Vorkommen von Impfmastasen als kritisch an und empfehlen, u.U. auf eine präoperative histologische Sicherung zu verzichten (Ishii et al., 1998). Insbesondere bei Planung einer ohnehin operativen Therapie unabhängig von der Dignität des Befundes wie eine Leberteilresektion oder charakteristischen radiologischen Ergebnissen in Kombination mit einem erhöhten AFP kann eine Biopsie durchaus unterbleiben (DGAV, 1999). Im Hinblick auf eine mögliche Lebertransplantation schreibt das United Network for Organ Sharing (UNOS) keine notwendige Biopsie vor. Da Patienten mit einem gesicherten oder als gesichert geltenden HCC einen matchMELD und damit einen Vorrang zur Transplantation vor Patienten ohne diese Diagnose erhalten (s. auch 2.2.4), ist die präoperativ fehlende histologische Sicherung des HCC im Hinblick auf die Allokation der Organe kritisch zu sehen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Compagnon et al. bereits 2008 in einer Serie von 102 Transplantierten ohne präoperative Biopsie falsch positive HCC-Diagnosen in 20 Fällen publizierten. Dies entspricht immerhin einer Rate von 20 %, die fälschlicherweise einen matchMELD und damit u.U. ein Organ erhielt, das medizinisch retrospektiv einem anderen Patienten zugestanden hätte (s.2.2.4).

In unserer Klinik folgen wir hinsichtlich der erforderlichen Diagnostik zur Aufnahme auf die Transplantationswarteliste den Maßgaben von Eurotransplant, die als Bedingung, abgesehen von einer Biopsie, entweder ein erhöhtes AFP > 400 ng/ml plus einen radiologischen Nachweis einer Hypervaskularisation oder zwei unabhängige radiologische Nachweise einer Hypervaskularisation voraussetzen. Auf eine Biopsie wird in unserem Hause aus o.g. Gründen grundsätzlich verzichtet, allerdings stellen sich in unserer Klinik nicht wenige Patienten mit bereits auswärts biopsisch gesicherter Diagnose vor.

Pathologisch betrachtet kann man anhand eines Biopsie-Stanz-Zylinders jedoch nicht nur das ggf. maligne Tumorgewebe untersuchen und beurteilen, sondern auch das prinzipiell „gesunde“ Lebergewebe außerhalb des Tumors. Dies ist für die weitere Therapie-

planung von entscheidender Bedeutung, da mit zunehmendem Fibrose- bzw. Zirrhose-Grad das Risiko eines Restlebersversagens steigt und auf diese Weise die operativen Therapiemöglichkeiten deutlich eingeschränkt werden (Schrem et al., 2011).

2.1.4 Staging und TNM-Klassifikation

Eine exakte Tumorklassifikation ermöglicht eine hohe Qualität, gute Vergleichbarkeit und eine prognostische Einschätzung des Tumors. In Bezug auf das primäre Leberzellkarzinom existieren mehrere Staging-Systeme, die verschiedene Parameter der Erkrankung berücksichtigen. Die aktuelle 7. Auflage der TNM-Klassifikation von Wittekind und Meyer (2010) wurde hinsichtlich des HCCs zuletzt in der 6. Auflage (2002) überarbeitet und aktualisiert. Tab. 1 listet die möglichen TNM-Stadien, Tab. 2 die entsprechenden UICC-Einteilungen auf. Zur prognostischen Einschätzung des Tumors siehe hierzu 1.3.

Tab. 1: Die TNM-Stadien beim primären Leberzellkarzinom

| TNM | Beschreibung |
|------------|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| T1 | Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion (keine Größenangabe) |
| T2 | Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, jeder < 5 cm in größter Ausdehnung |
| T3 | Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Hauptastes der V. portae oder V. hepatica |
| T3a | Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung |
| T3b | Tumor mit Befall eines größeren Hauptastes der V. portae oder V. hepatica |
| T4 | Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase, oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums |
| Nx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (≥ 3 Lymphknoten untersucht) |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen |
| Mx / 0 / 1 | Fernmetastasen nicht beurteilbar / keine / vorhanden |

Tab. 2: TNM- und entsprechende UICC-Stadien beim hepatozellulären Karzinom

| UICC-Stadium | T | N | M |
|--------------|---------|---------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| IIIA | T3a | N0 | M0 |
| IIIB | T3b | N0 | M0 |
| IIIC | T4 | N0 | M0 |
| IVA | Jedes T | N1 | M0 |
| IVB | Jedes T | Jedes N | M1 |

2.1.5 Morphologie und Grading

Makroskopisch wird zwischen einem großknotigen, multizentrischen und diffusen Karzinom unterschieden (Riede und Schäfer, 1995).

Bei ersterem handelt es sich oft um junge Patienten ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose mit solitären Tumoren, während das multizentrische Karzinom oft Patienten mit Leberzirrhose betrifft und multifokal auftritt (s. Abb. 2). Das diffuse Karzinom wird am seltensten beobachtet und imponiert analog zum Narbengewebe.



Abb. 2: Aufgeschnittenes multizentrisches hepatozelluläres Karzinom (Pfeil, nach Hoffmann et al., 2009).

Nach den Empfehlungen der WHO werden histologisch insgesamt fünf verschiedene Wachstumsmuster unterschieden (Stättner und Karner, 2011), die jeweils mit einem charakteristischen Differenzierungsgrad der Tumorzellen einhergehen. Trabekulärer und pseudoglandulärer Wachstumstyp zeichnen sich bei typischen Malignitätskriterien wie verschobener Kern-Zytoplasma-Relation und erhöhter Basophilie üblicherweise durch eine hohe Differenzierung der malignen Hepatozyten aus (vgl. Abb. 3). Eine mäßige Differenzierung wird oft beim szirrhösen Typ, eine niedrige Differenzierung beim soliden Typ beobachtet. Junge Patienten ohne Leberzirrhose weisen in seltenen Fällen ein fibrolamelläres Karzinom als Sonderform eines HCCs auf (Riede und Schäfer, 1995).

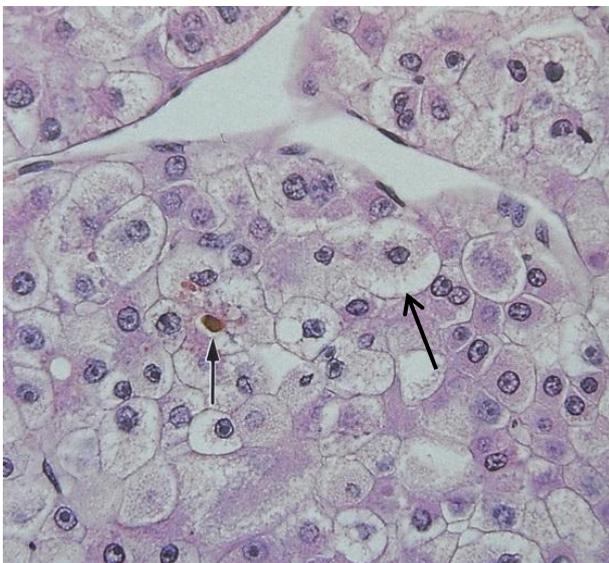


Abb. 3: Leberzellkarzinom, trabekulärer Wachstumstyp, mit Cholestase (→) und ballo-nierten Hepatozyten (→) (HE, Vergr. 1:250; Original Schaefer) (nach Riede und Schäfer, 1995)

Das Stadium des Grading ist ein Maß für den Differenzierungsgrad des Karzinomgewebes, d.h. das Ausmaß, in dem es vom gesunden Gewebe abweicht. Nach der WHO- Klassifikation (Hamilton und Aaltonen, 2000) ist für das primäre Leberzellkarzinom eine Unterteilung in drei Grade vorgesehen, wonach Grad 1 gut differenziert und Grad 3 schlecht differenziert entspricht.

Vier Differenzierungsgrade weist das 1954 publizierte Grading-System von Edmondson und Steiner auf. Grad 1 wird hier Tumoren mit hoch differenzierten Zellen zugeordnet, Grad 2 bis 4 entsprechen absteigend den WHO-Grading-Stufen 1 bis 3.

2.1.6 Therapieoptionen

Grundsätzlich stellt die operative Resektion bei solitären malignen Tumoren in der Leber ohne Zirrhose die erste Therapieoption dar, solange diese zu einem kurativen Erfolg führen kann (Hirner und Weise, 2004).

Bartlett und Heaton schätzten 2008 etwa nur bis zu einem Drittel der Patienten mit einem HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für sinnvoll resektabel ein. Kontraindikationen für eine chirurgische Sanierung des Tumors können sich mannigfaltig präsentieren. Zum einen sollte eine ausreichende postoperative Leberrestfunktion absehbar sein, zum anderen können fortgeschrittene Tumorstadien oder eine diagnostisch erkennbare extrahepatische Tumorausbreitung bereits gegen eine Operation sprechen. Das Vorliegen einer portalen Hypertension stellt nach Bruix et al. (1996) in einer prospektiven Studie einen Risikofaktor für eine postoperative Leberdekompensation dar. Aus diesen Gründen misst der behandelnde Arzt u.a. der präoperativen radiologischen, laborchemischen und ggf. pathologischen Diagnostik für die Wahl des Therapieverfahrens eine wichtige Bedeutung bei (vgl. hierzu auch 2.1.3-5). Um das Operationsrisiko möglichst gering zu halten, sind jedoch auch vorhandene Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder eine vorliegende Niereninsuffizienz optimal z.B. medikamentös einzustellen und bei der Entscheidung zur Operation mit zu bedenken (Schrem et al., 2011).

Insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose ist abh. vom Zirrhose- und Tumorstadium als kurative Alternative zur Resektion eine Lebertransplantation zu evaluieren (DGVS, 1999). Ausführungen hierzu s. 2.2 ff.

Leberresektion und -transplantation zeigen im Verlauf zwar die besten Langzeitergebnisse, jedoch sind bei Vorliegen von Kontraindikationen für ein resezierendes Vorgehen nichtoperative palliative Therapieverfahren notwendig (Hirner und Weise, 2004). In den letzten Jahren sind aufgrund der technischen v.a. interventionell-radiologischen Innovationen mehrere Alternativen in der Therapie des HCC verfügbar. Zu diesen interventionellen Therapieansätzen zählen z.B. die perkutane Ethanolinjektion (PEI), die Radiofrequenzablation (RFA), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT).

Die Indikation der vorbeschriebenen Verfahren besteht mittlerweile jedoch nicht mehr „nur“ in einer palliativen Situation. Vielmehr werden diese Verfahren auch in kurativer Absicht bzw. als symptomatische Therapie bei z.B. Leberkapselschmerz eingesetzt (Guan und Liu, 2006)

Cucchetti et al. aus Italien konnten außerdem 2011 in einer Studie nachweisen, dass ein gelungenes Down-Staging i.S. einer Bridging-Therapie im Vorfeld einer OLTX einen Trend zu einem verlängerten Überlebensintervall und einer verminderten Rezidivrate aufweist.

In vielen Fällen werden verschiedene Therapieverfahren zeitlich gestaffelt oder simultan kombiniert.

In unserer Klinik folgt die bisherige Therapie eines HCC nachfolgend beschriebenem Algorithmus:

An erster Stelle steht die operative Sanierung, sobald der Tumor unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen bzw. Komorbiditäten resektabel erscheint. Die Quantität dieser Fälle ist jedoch gering, da meist eine begleitende höhergradige Leberzirrhose als Kontraindikation besteht. Tritt nach chirurgischer Therapie ein Rezidiv auf, erfolgt dann ggf. die Aufnahme auf die Leber-Transplantationsliste.

Erfüllt das HCC die Milan-Kriterien (vgl. 2.2.5), kann die Listung zur Transplantation direkt durchgeführt werden.

Liegt ein initial inoperables HCC vor, so erfährt der Patient im Normalfall eine Bridging-Therapie mittels RFA oder TACE, auch wenn dies im Falle einer folgenden Operation zu einem erhöhten Risiko durch Adhäsionen bzw. erniedrigte Funktionsraten der Hepatozyten führt (s. 2.3).

Das primäre Leberzellkarzinom gilt als weitgehend resistent gegenüber klassischen systemischen Chemotherapeutika (DGVS, 1999). Immerhin konnte 2008 für einen Multi-kinaseinhibitor, das Sorafenib, eine Verbesserung des Überlebens bei Patienten ohne operative oder interventionelle Therapieoptionen gezeigt werden (Llovet et al., 2008). Diese Option kann allerdings bisher nur unter Studienbedingungen Anwendung finden.

2.2 Die Lebertransplantation als Therapie des HCC

Für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien führt eine Lebertransplantation nicht nur zu einer potentiell kurativen Situation bzgl. des hepatozellulären Karzinoms, sondern gleichzeitig zu einer Heilung der meist zugrundeliegenden Zirrhose (Stättner und Karner, 2011).

2.2.1 Historische Entwicklung der Lebertransplantation in Bonn

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Deutschland führte am 19. Juni 1969 Prof. Dr. A. Gütgemann in der hiesigen Chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn durch (DSO, 2011). 1986 wurde das Lebertransplantationsprogramm zunächst eingestellt, um schließlich 1992 nach intensiver Vorbereitung in obiger Klinik unter Prof. Dr. A. Hirner wieder aufgenommen zu werden.

Seit 1992 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn bis 2010 insgesamt 371 Leberorgane transplantiert (s. Abb. 4).

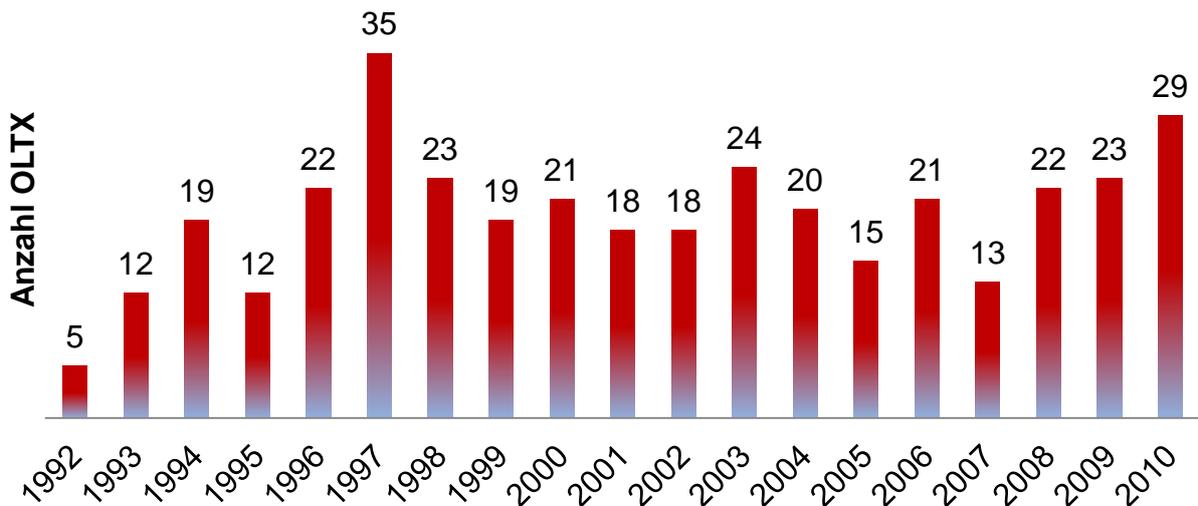


Abb. 4: jährliche Lebertransplantationen (OLTX) in Bonn, 1992-2010, inkl. Re-OLTX

2.2.2 Entwicklung von Organangebot und -nachfrage

Bis etwa ins Jahr 2001 überstieg das Angebot an Leberorganen die Nachfrage (Eurotransplant, 2011). Seit 2001 jedoch nahm mit zunehmender technischer Expertise und verbessertem postoperativem Outcome die Zahl der Patienten auf der Warteliste überproportional zu. Eine Lebertransplantation hat sich in vielerlei Hinsicht zum nahezu „Standardeingriff“ für Leberzentren bei bestimmten Indikationen entwickelt. Heute hat

sich seitdem die Anzahl der Patienten nahezu verdreifacht, die Anzahl der transplantierten Leberorgane im Gegenzug etwa verdoppelt. Die prozentuale Zunahme der Patienten auf der Warteliste nimmt seit 2005 deutlich ab und liegt nach 2005 im Mittel bei 6 % versus 25 % in den Jahren zuvor. Daraus folgt trotz allem eine Organknappheit, deren zeitlicher Verlauf in Abb. 5 dargestellt wird. Deutschland folgt in diesen Zahlen dem internationalen Trend.

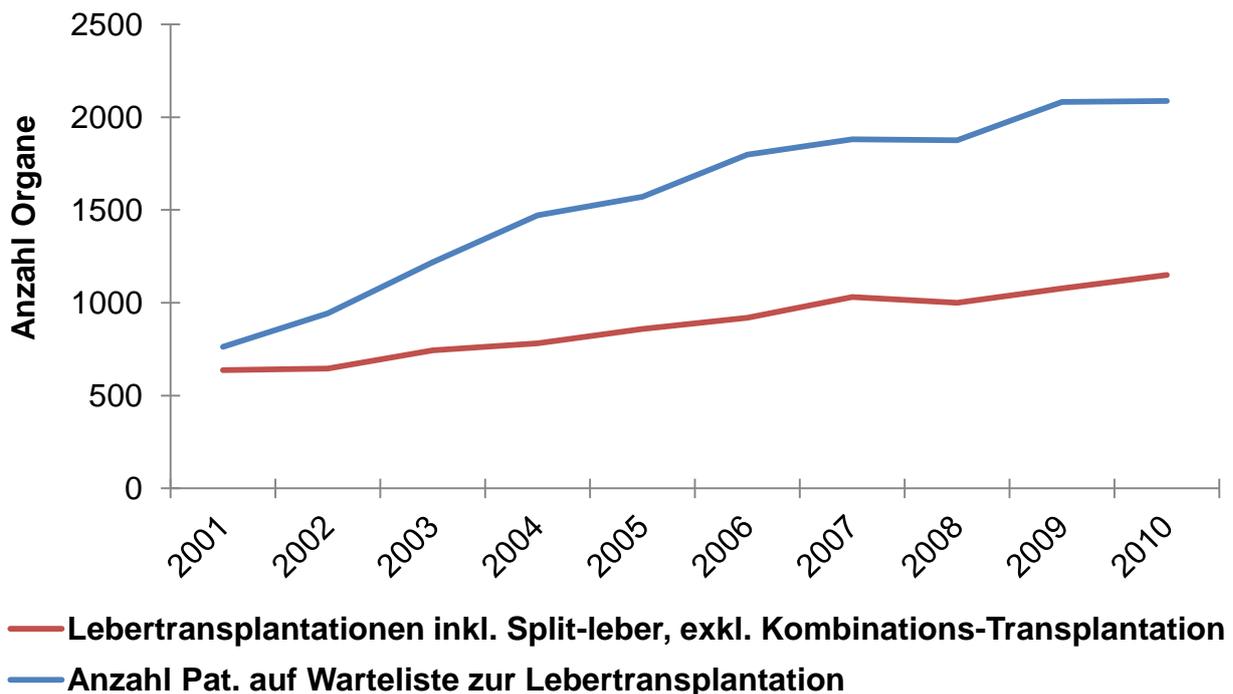


Abb. 5: Seit 2001 steigen Leberorganbedarf und -angebot zwar kontinuierlich an, die Nachfrage übertrifft jedoch deutschlandweit seit Jahren das Angebot deutlich.

Die zunehmende Organknappheit spiegelt sich auch in anderer Hinsicht wieder. Einerseits stieg in den letzten Jahren der durchschnittliche prozentuale Anteil der Patienten auf der Warteliste in Deutschland, die innerhalb von fünf Monaten eine Organzuteilung erhielten. Andererseits finden sich zunehmend auch Patienten auf der Warteliste, die länger als 60 Monate auf eine Spenderleber warten (vgl. Abb. 6) (Eurotransplant, 2010). Dies sind schlussendlich Folgen der veränderten Allokationsbedingungen seit Dezember 2006 (s. hierzu auch 2.2.3).

Patienten mit einem zugrundeliegenden HCC können seitdem blutgruppenabhängig etwa nach einem Jahr mit einem Transplantationsangebot rechnen.

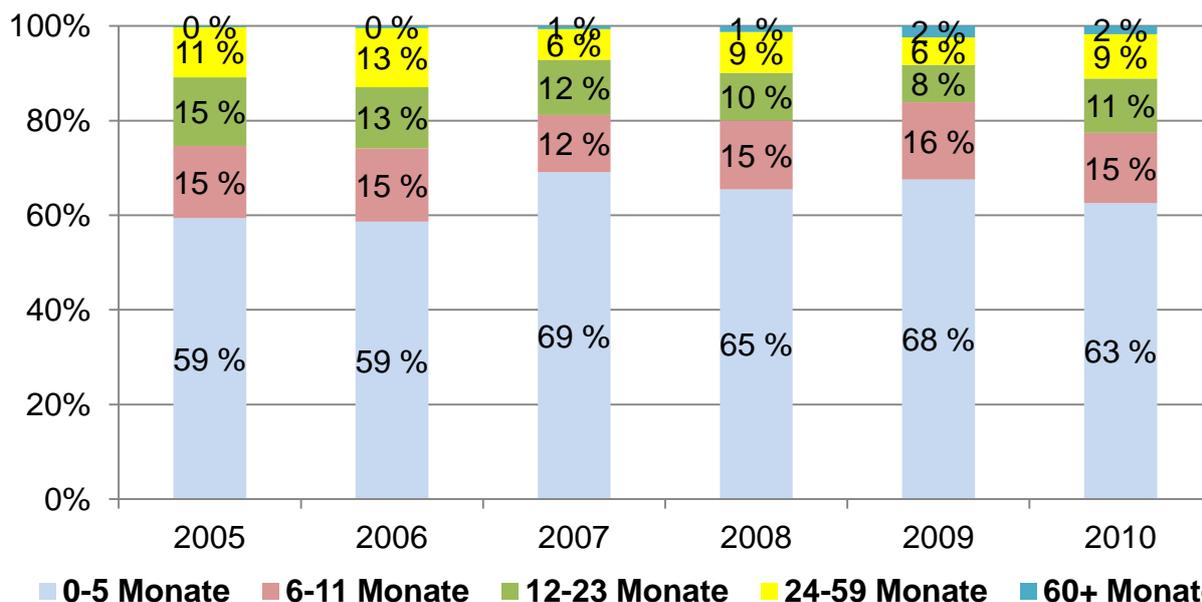


Abb. 6: Die zeitliche Entwicklung der durchschnittlichen Wartezeiten der Patienten auf der Warteliste bis zur OLTX in Deutschland, angegeben als jährliche prozentuale Anteile

In den letzten 20 Jahren erhöhte sich das mittlere Alter der Organspender massiv. Waren vor zehn Jahren die Spender im Schnitt noch etwa 43 Jahre alt, so hat heute ein Spenderorgan ein mittleres Alter von 53 Jahren. 1990 waren die Spender im Schnitt etwa nur 26 Jahre alt. Diese Entwicklung betrifft jedoch nahezu alle transplantablen Organe, mit Ausnahme des Pankreas (Eurotransplant, 2010). Bzgl. der Leber lässt sich ein nahezu linear ansteigendes Spenderalter feststellen. (Schlitt et al., 2011). Die Qualität der Spenderorgane nimmt mit steigendem Alter ab. Dies zeigt sich u.a. in der angestiegenen Zahl der Leberorgane, die im beschleunigten Vermittlungsverfahren als sog. „Zentrumsangebote“ im Eurotransplant-Raum alloziert werden. Schlitt et al. stellten in der o.g. Übersichtsarbeit aus 2011 zur aktuellen Entwicklung bzgl. der MELD-basierten Organallokation weiterhin fest, dass mittlerweile 63 % der Organe mit einem Donor-Risk-Index von $> 1,5$ als „suboptimal“ bezeichnet werden. Im Zusammenspiel mit der alleinigen dringlichkeitsorientierten MELD-basierten Allokation und damit verbundenen oft langen Transport- und Ischämiezeiten führt dies demzufolge durch die geringere Organqualität zu erhöhten Empfängerrisiken und damit zu deutlich schlechteren Ergebnissen nach Lebertransplantation mit steigender Mortalität und Morbidität.

Die Mortalität aller Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation im Eurotransplant-Raum nahm bis 2005 jährlich durchschnittlich um 9,5 % zu. Seit Einführung des MELD-Systems zur Organallokation konnte diese Zunahme auf 6,6 % gesenkt werden. Die absolute Mortalität auf der Warteliste beträgt aktuell 23 %, d.h. fast jeder vierte Patient ver stirbt, ohne eine Transplantation erhalten zu haben, bzw. versterben täglich demnach zwischen einem und zwei Patienten auf der Warteliste ohne Transplantation (Eurotransplant, 2011).

2.2.3 Allokation der Spenderorgane

Zur Meldung eines potentiellen Organempfängers werden im Vorfeld eingehende Untersuchungen durchgeführt. Besonderes Augenmerk liegt hier neben der Blutgruppenbestimmung auch auf der psychosozialen Komponente wie Abstinenzverhalten bei Alkoholabhängigkeit und das soziale Umfeld zur Unterstützung und Begleitung nach einer möglichen Transplantation. Die Meldung zur Transplantation erfolgt bei der Eurotransplant-Foundation (Leiden, Niederlande). Hierbei handelt es sich um eine 1969 gegründete internationale Stiftung, in der alle Transplantationszentren der Mitgliedsländer (Benelux, Deutschland, Kroatien, Österreich, Ungarn und Slowenien) gleichberechtigt vertreten sind (Eurotransplant, 2013). Im Vergleich dieser Länder führt Deutschland jährlich etwa zwei Drittel der Lebertransplantationen durch, deutsche Patienten sind in der Warteliste zu 80 % vertreten (Eurotransplant, 2010).

Für die Zuteilung der Organe kamen bis zum Dezember 2006 vier allgemeine Prinzipien zur Anwendung: der erwartete Erfolg nach der Transplantation, die durch Experten festgelegte Dringlichkeit, die Wartezeit auf der Transplantations-Warteliste und die Chancengleichheit. Seit Einführung des „MELD-Systems“ am 16.12.2006 steht nach den medizinischen Kriterien wie Blutgruppenkompatibilität und Größenkongruenz des Organs die dringlichkeitsorientierte Organvergabe an erster Stelle gefolgt von den Erfolgsaussichten, vorher dominierten Wartezeit und Child-Pugh-Score die Vermittlung der Spenderorgane (Weismüller et al., 2008).

Die Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation hat die Bundesärztekammer gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG vom 23.01.2010 (letzte Änderung 09.11.2012) im Deutschen Ärzteblatt publiziert.

Zur Organallokation sind vier Dringlichkeitsstufen vorgesehen: HU (high urgency), ACO (approved combined organ), T (elektive Patienten) und NT (temporarily not transplantable).

Innerhalb der Dringlichkeitsstufe „T“ werden die Spenderorgane seit 16.12.2006 nach dem MELD-Score alloziert. Dies hat zur Folge, dass bereits abgelaufene Zeit auf der Warteliste eine zunehmend untergeordnete Rolle bei der Organvergabe spielt (Eurotransplant, 2007). Das „model for end stage liver disease“ (MELD)-Allokationssystem wurde eingeführt, um v.a. die hohe Mortalitätsrate auf der Warteliste zu reduzieren. Der labMELD (berechneter MELD-Wert) stellt hierbei ein Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation dar, da der Wert eng mit der Lebenserwartung der nächsten drei Monate von Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung korreliert (Bundesärztekammer, 2013).

Die Organe werden in absteigender Reihenfolge vergeben, sodass der Patient mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko auf der Warteliste die höchste Dringlichkeit und damit höchste Priorität in der Allokation besitzt.

Weismüller et. al aus Hannover konnten bereits 2008 für ihr Haus zeigen, dass nach Einführung des MELD-basierten Allokationssystems die Organempfänger in ihrem Transplantationszentrum vor Transplantation einen mit durchschnittlich 18 Punkten etwa um vier Punkte signifikant höheren MELD-Score als vor dessen Einführung aufwiesen. Gleichzeitig sank die dreimonatige Überlebensrate nach Transplantation von gut 89 % auf knapp 76 %. Quante et al. aus Leipzig kamen 2009 zu einem ähnlichen Ergebnis, hier lag der durchschnittliche MELD-Wert zur Organzuteilung nach Einführung des neuen Allokationssystems jedoch sogar bei 23 Punkten vs. 16,3 Punkten im Vorjahr der Umstellung. Auch hier wurden deutlich morbidere Patienten transplantiert. In Leipzig blieb dagegen die dreimonatige Überlebensrate mit etwa 90 % vergleichbar hoch.

In der Auswertung insbesondere der 1-Jahres-Überlebensrate der MEMOSALT-Studie kamen die Autoren Weismüller et. al. 2011 zu dem Schluss, dass aufgrund der marginalen Überlebensrate von 52,6 % nach einem Jahr für Patienten mit einem MELD-Wert von > 30 vor OLTX insbesondere im Hinblick auf den herrschenden Organmangel die

Option der Transplantation kritisch eruiert werden soll. Ohne Transplantation hätten diese Patienten eine dreimonatige Mortalität auf der Warteliste von ebenfalls etwa 50 % zu erwarten, sodass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation in die Allokation der Leberorgane mit einzubeziehen ist.

Vergleicht man die durchschnittlichen Änderungen der Mortalitätsraten im Eurotransplant-Raum vor und nach Einführung des MELD-Systems, so sank die jährliche Mortalität im Schnitt von 9,5 % auf 6,6 % (Eurotransplant, 2010).

Da statistisch gesehen ab etwa einem MELD-Wert von 15 ein Überlebensvorteil nach Lebertransplantation belegt ist, macht eine Listung eines Patienten erst ab diesem Wert Sinn (Zachoval und Guba, 2011).

2.2.4 MELD-System und HCC

Patienten mit einem diagnostizierten primären Leberzellkarzinom zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose meist keine höhergradigen Einschränkungen ihrer Leberfunktion, der Tumor kann allerdings eine rasche Progredienz aufweisen.

Bei alleiniger Betrachtung der MELD-Kriterien, die die aktuellen Werte für Kreatinin, Bilirubin und INR berücksichtigen, rangieren diese Patienten daher auf einem relativ niedrigen MELD-Niveau, hätten demnach eine hohe Wahrscheinlichkeit, vor einer Organzuteilung entweder durch Tumorprogress nicht mehr transplantabel zu sein oder auf der Warteliste zu versterben. Aus diesem Grund wird in diesen Fällen auf Antrag des Transplantationszentrums ein MELD-Wert zugewiesen (Bundesärztekammer, 2013).

Werden die Standardkriterien bei Vorliegen eines HCC gemäß den Milan-Kriterien erfüllt (vgl. 2.2.5), so entspricht der initiale matchMELD einem Punktwert von 22, d.h. einer Dreimonats-Mortalität auf der Warteliste von 15 %. Nach drei Monaten werden die Kriterien erneut überprüft und der matchMELD bei Erfüllung dieser automatisch jeweils um 10 % erhöht (dies entspricht einer Erhöhung um etwa drei MELD-Punkte). Diese Zuteilung von „Sonderpunkten“ führte seit Einführung des neuen Allokationssystems für Leberorgane zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl der Organempfänger mit HCC in Bonn (vgl. 2.2.6).

Moonka et al. verglichen transplantierte Patienten mit HCC im Explantat im Hinblick auf Gesamtüberleben und Rezidivrate vor bzw. nach Einführung der MELD-basierten Organallokation. Statistisch fand sich in diesen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Kriterien kein Unterschied, jedoch erfolgte eine Transplantation mit HCC in der „MELD-Ära“ deutlich früher als vor dessen Einführung (Median 20 vs. 120 Tage).

2.2.5 Milan-Kriterien zur Indikation einer Lebertransplantation

Historisch haben sich für HCC-Patienten aufgrund von Outcome-Evaluationen strenge Kriterien für eine mögliche Transplantation etabliert. Nach Mazzaferro et al. haben sich in den neunziger Jahren strikte Selektionskriterien für die Indikation zur Lebertransplantation bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom in nahezu allen Zentren als Standard durchgesetzt (1996).

Bezüglich der Tumorgroße wird eine Transplantation nur bei Tumoren mit radiologisch erkennbarem singulärem Herd zwischen 2-5 cm oder 2-3 Herden ≤ 3 cm empfohlen. Zusätzlich sollten keine Hinweise auf extrahepatische Metastasen und / oder makrovasculär invasives Wachstum bestehen.

Da die oben beschriebenen „Milan“- oder „Mailand“-Kriterien in der überwiegenden Zahl der Patienten radiologisch abhängig bestimmt werden, muss mit einem zu niedrig eingeschätzten Stadium des HCC gerechnet werden. In einer radiologischen Studie aus 2004 über den Stellenwert der zwei-Phasen-CT im HCC-Staging wurde in etwa 8 % der transplantierten Patienten ein präoperatives Under-Staging beobachtet (Valls et al., 2004). Llovet et al. dagegen konnten 1998 bei 58 transplantierten Patienten mit jeweils solitären HCC-Knoten ≤ 5 cm in 43 % der Fälle ein präoperativ zu niedrig eingeschätztes HCC-Stadium feststellen. Daten von Cescon et al. aus Italien in 2010 berichten bei 283 Patienten von 30 % abweichenden Staging-Ergebnissen postoperativ, wobei in 17 % bzw. 48 Patienten das Stadium zu niedrig und in 11 % bzw. 32 Patienten zu hoch eingeschätzt worden war. Die Spannbreite erscheint demnach groß und sollte in die Entscheidungsfindung pro / contra OLTX mit einbezogen werden.

Unter dem herrschenden Mangel an Spenderorganen, der jährlich im Angesicht der jüngsten Entwicklungen im Hinblick auf monetäre Vorteilsnahme eher noch zu- als

abnehmen wird, liegt die drop out Quote weltweit durch Tumorprogress oder Tod auf der Warteliste nach 12 Monaten zwischen 10 und 50 % (Llovet et al., 2004).

Um den Tumorprogress während der Zeit auf der Warteliste zu minimieren, erhalten Patienten oft eine radiologisch-interventionelle Therapie als „Bridging“ bis zur Organzu- teilung (vgl. 1.1.6). In einigen Zentren erfolgt dies auch im Sinne eines „Down-Staging“, um die Milan-Kriterien nach der Intervention eher zu erreichen (Stättner und Karner, 2011). In einigen Eurotransplant-Ländern kann ein Patient mit einem initialen HCC au- ßerhalb der Milan-Kriterien nach einem Down-Staging und dann Erreichen der Milan- Kriterien auf die Warteliste aufgenommen werden. In Deutschland besteht diese Mög- lichkeit nicht.

Zu den Ergebnissen nach Transplantation in Übereinstimmung mit den bzw. außerhalb der Milan-Kriterien wird auf das Kapitel 2.3 verwiesen.

2.2.6 Veränderung der Indikationen zur OLTX 2001-2010

Der Anteil der lebertransplantierten Patienten mit einem HCC steigt seit Änderung des Allokationssystems im Dezember 2006 in Bonn stetig an (s. Abb. 7). Stellte in den Jah- ren vor Einführung der MELD-basierten Organverteilung bei durchschnittlich 8 % der Patienten zur Lebertransplantation ein HCC die entscheidende Indikation dar, so stieg dieser Anteil seit Dezember 2006 auf durchschnittliche 23 % an (Re-Transplantationen und Notfallindikationen mit inbegriffen), sodass nahezu eine Verdreifachung dieses Patientenkollektivs zu verzeichnen ist.

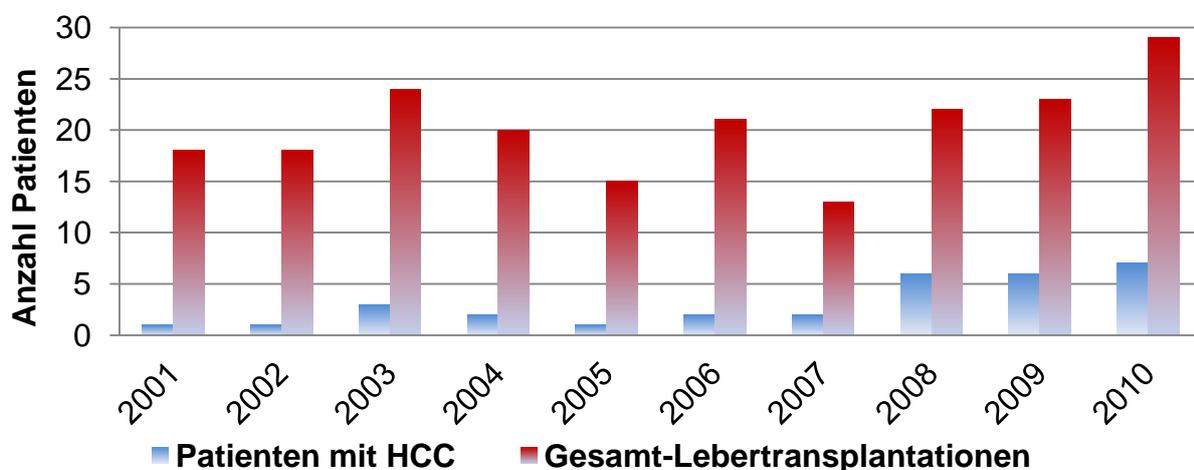


Abb. 7: Der Anstieg der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Kollektiv der Lebertransplantationen im zeitlichen Verlauf seit 2001 in Bonn

2.2.7 Operative Technik

Die Implantation der Spenderleber erfordert bei einem Ersatz der retrohepatischen V. cava insgesamt vier Gefäßanastomosen: supra- und infrahepatische V. cava, V. portae und A. hepatica.

Zur Sicherstellung des venösen intestinalen und renalen Abflusses in der anhepatischen Phase kann ein extrakorporaler veno-venöser Bypass angelegt werden. Durch Anwendung der sog. „Piggy-back-Technik“ erfolgt ein Erhalt der retrohepatischen V. cava des Empfängers, sodass auf die Anlage eines solchen Bypasses verzichtet werden kann. In diesem Fall wird die spenderseitige V. cava End-zu-Seit auf die partiell ausgeklemmte Empfänger-V. cava anastomosiert (Medizinische Hochschule Hannover, 2011).

Im Rahmen der Rekonstruktion der Gallenwege haben sich zwei Methoden etabliert (Land et al., 1996). Zum einen die Choledocho-Choledochostomie, die im untersuchten Kollektiv dieser vorliegenden Studie ausschließlich zur Anwendung kam, und die Choledocho-Jejunostomie, die der Vollständigkeit halber nicht unerwähnt bleiben soll.

Zur Choledocho-Choledochostomie sind ausreichend lange und durchblutete Gallengänge sowohl am Transplantat als auch beim Empfänger Voraussetzung. Die Anastomosennaht erfolgt aus technischen Gründen überwiegend direkt End-zu-End, obwohl eine Anastomose mit angeschrägten Enden optimal wäre.

2.2.8 Immunsuppression nach Lebertransplantation

Um eine Organabstoßung zu vermeiden, benötigt der Patient direkt ab postoperativ eine geeignete Immunsuppression. Zur angepassten Medikation stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung. Üblicherweise erfolgt zu Beginn eine Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (Cyclosporin A oder Tacrolimus) mit Methylprednisolon. Bei Nebenwirkungen oder z.B. erhöhter Abstoßungsgefahr kann im Verlauf eine Ergänzung oder ein Ersatz mit Mycophenolatmofetil (Cellcept®) oder Sirolimus (mTOR-Inhibitor) erforderlich werden (Steurer, 2007). Zwischen Effektivität und Toxizität gilt es, eine geeignete Balance zu finden.

Langfristig sollte aufgrund möglicher systemischer Nebenwirkungen auf Steroide verzichtet werden. Calcineurin-Inhibitoren sind insbesondere hinsichtlich nephrotoxischer Wirkungen zu kontrollieren und anzupassen. Studien über den antiproliferativen Einfluss der Immunsuppression auf die Rezidivrate von HCCs nach Organtransplantation führten in den letzten Jahren dazu, das Therapiespektrum bei maligner Grunderkrankung der Leber regelhaft nach Abschluss der Wundheilung bei diesen Patienten von Tacrolimus auf Sirolimus umzustellen (Calmus, 2009; Cescon et al., 2010; Menon et al., 2013; Rizell et al., 2008; Schnitzbauer et al., 2011).

In Bonn werden 80-90 % der Patienten mit primärem Leberzellkarzinom initial postoperativ mit einer Kombination aus Tacrolimus und Prednisolon behandelt. Ist die Wundheilung abgeschlossen, erfolgt nach etwa drei Monaten ein Ersatz des Tacrolimus durch Sirolimus. Unser Ziel ist es, die Steroide nach spätestens sechs Monaten ausgeschlichen zu haben.

2.2.9 Das bisherige Nachsorgeschema bei HCC erfolgt zunächst vierteljährlich

Im Anschluss an den stationären Aufenthalt erfolgt in der Regel zunächst eine Rehabilitationsmaßnahme in einem spezialisierten Zentrum. Das Augenmerk der Nachsorge liegt in den ersten Wochen insbesondere auf der Vermeidung einer Abstoßung und dem Erkennen einer Infektion, weshalb die medikamentöse Einstellung der Immunsuppression engmaschig in den ersten drei Monaten wöchentlich kontrolliert wird.

Hinsichtlich der Patienten mit HCC erfolgen in unserem Zentrum bisher zunächst im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich die Bestimmung von Tumormarkern und abdominelle sonografische Untersuchungen. Dieses Vorgehen steht in Übereinstimmung mit den allgemeinen Vorgaben der einschlägigen Leitlinien der DGVS. In Anbetracht möglicher Frührezidive werden außerdem zusätzlich CT-Abdomen- oder MRT-Kontrollen abh. von der Diagnostik vor Transplantation durchgeführt. Im zweiten Jahr nach Transplantation verdoppelt sich der Abstand der speziellen Tumornachsorge auf entsprechend halbjährliche Kontrollen.

2.3 Prognose, Langzeitergebnisse und Rezidiv

Der Krankheitsverlauf des HCCs hängt im Wesentlichen von Faktoren wie Tumorstadium, Zirrhosegrad und dem Vorliegen einer Virushepatitis ab (Hirner und Weise, 2004). Ohne Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei sechs Monaten. Diese Zeit reduziert sich deutlich mit zunehmender Tumorgöße > 5 cm, steigender Knotenanzahl > 3 , einer Gallenwegs- oder Gefäßinfiltration, einem niedrigen Differenzierungsgrad und begleitenden Lebererkrankungen wie das Vorliegen einer Virushepatitis oder einer Leberzirrhose. Ist der Tumor < 3 cm, so können die bestehenden Begleiterkrankungen für das Langzeitüberleben den limitierenden Faktor darstellen (Llovet et al., 1999).

Die Angaben zu den Überlebensraten nach Resektion variieren in der Literatur erheblich. So liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 12 und 50 % und zeugt damit u.a. von inhomogenen Patientenkollektiven und verschiedenen hohen Raten an den vorher aufgezählten prognostisch verschlechternden Faktoren in den deutschen Zentren (DGVS, 1999). Findet eine sorgsame präoperative Selektion der Patienten hinsichtlich peri- und postoperativer Risikofaktoren statt, so lässt sich eine perioperative Mortalität < 5 % sowie eine Morbidität < 20 % erreichen (El-Serag et al., 2008).

Nach Resektion lassen sich hohe intrahepatische Rezidivraten des primären Leberzellkarzinoms von bis zu 70 % und mehr nach 5 Jahren meist wegen weiter bestehender Zirrhose und dem damit persistierenden präkanzerogenen Milieu feststellen (DGAV, 1999; Schacherer und Schlottmann, 2009). Ob es sich hierbei um Zweittumore oder Lokalrezidive handelt, lässt sich nach Resektionstherapie meist nur schwer feststellen und ändert nichts am weiteren Procedere, das dem Schema der primären Beurteilung eines Tumorneuauftretts folgt.

Nach einer Lebertransplantation unter Milan-Kriterien ließen sich sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten (JÜR) von > 70 % bei einer Rezidivrate von 10-15 % beobachten (Mazzaferro et al., 1996; Stättner und Karner, 2011; Tsoulfas et al., 2011). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Milan-Kriterien in einigen Zentren auf größere Tumoren expandiert. Unter Beachtung der UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco), die Yao et al. 2001 veröffentlichten, konnte immer noch ein 5-Jahres-Überleben

von 75 % bei gleichbleibender Rezidivwahrscheinlichkeit erzielt werden (Yao et al., 2001 und 2007). Andere Publikationen berichten unter diesen Kriterien allerdings von einer deutlich niedrigeren Überlebensrate von 46-64 % im gleichen Intervall (Decaens et al., 2006; Duffy et al., 2007). Ein Einfluss eines versuchten präoperativen Down-Stagings wurde hier jedoch nicht untersucht. Die erlaubte Tumorgroße betrug bei den UCSF-Kriterien für einen singulären Herd $\leq 6,5$ cm oder ≤ 3 Herde $< 4,5$ cm bzw. Gesamtdurchmesser ≤ 8 cm.

Erfolgt vor Transplantation ein erfolgreiches Down-Staging, sodass die Milan-Kriterien erreicht werden, so ergeben sich lt. dem systematischen Review von Weeks et al. aus 2011 vergleichbare Gesamtüberlebensraten und rezidivfreie Überlebenszeiten analog einer Transplantation mit bereits initial erfüllten Milan-Kriterien.

Für Patienten mit kleinen HCC < 3 cm und einer Child-A-Leberzirrhose konnte zwar ein längeres rezidivfreies Überleben nach einer Lebertransplantation nachgewiesen werden, aufgrund der möglichen transplantationsassoziierten Komplikationen wie Abstoßung oder Nebenwirkungen der Immunsuppression unterscheidet sich das Langzeitüberleben nach Resektion oder Lebertransplantation jedoch kaum (Margarit et al., 2005). Insbesondere der herrschende Organmangel führt hier zu einer berechtigten kontroversen Diskussion (Hoffmann et al., 2009).

Das Einsetzen von interventionellen Techniken wie z.B. RFA oder TACE, aber auch die operative Resektion als mögliche Bridging-Therapie wird in Bonn bei HCC-Patienten regelhaft eingesetzt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein erfolgreiches Down-Staging ein verlängertes rezidivfreies Überleben bedingt (Cuchetti et al., 2011; Shi et al., 2011; Tsoulfas et al., 2011). Kontrollierte randomisierte Studien fehlen allerdings bislang noch.

Laut Deutscher Stiftung für Organtransplantation beträgt die allgemeine Funktionsrate nach Lebertransplantation in Deutschland nach fünf Jahren noch etwa 55 %, s. Abb. 8.

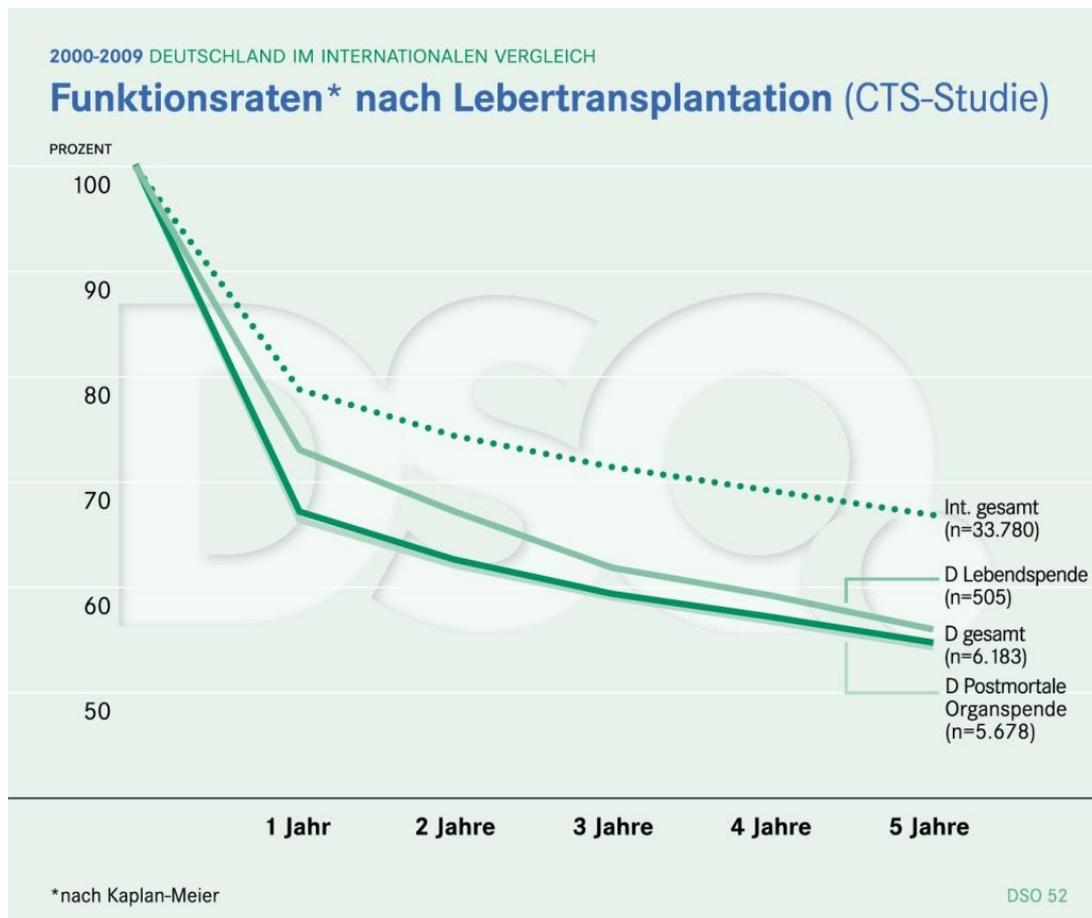


Abb. 8: Funktionsraten nach Lebertransplantation in Deutschland von 2000-2009 im internationalen Vergleich (entnommen von Deutsche Stiftung Organtransplantation 2010, Grafik-Paket 19)

2.4 Aufgabenstellung

Mit steigender Anzahl der transplantierten Patienten mit zugrunde liegendem primären Leberzellkarzinom insbesondere nach Einführung des MELD-Systems nimmt auch die Zahl der Rezidive nach Transplantation bedeutungsvoll zu. In diesem Zusammenhang wurden bisher einige Aspekte hinsichtlich Risikofaktoren und Charakteristika in Studien untersucht, v.a. in den USA und China. Die USA allozieren die Leberorgane bereits seit 2002 mittels MELD-System (Wiesner et al. 2003) und konnten damit bei gleichbleibenden Ergebnissen nach Transplantation die Mortalität auf der Warteliste deutlich reduzieren (Schlitt et al., 2011). In China ist die Prävalenz für das HCC aufgrund einer hohen Hepatitis-B-Rate deutlich höher als in Europa. Dort werden auch deutlich mehr Leber-Lebend-Spenden durchgeführt.

In der Literatur konnte bisher in einigen Studien das Vorliegen einer Gefäßinvasion als möglicher Risikofaktor eruiert werden (Cescon et al., 2010; Lai et al. 2009, Li et al., 2010; Nissen et al, 2011). Auch ein hohes AFP in Kombination mit einem fortgeschrittenen TNM-Stadium scheint das Langzeitüberleben dieser Patienten zu vermindern.

In unserem Zentrum konnte insbesondere seit 2008 ein deutlicher Anstieg der Patienten mit Rezidiv nach Lebertransplantation verzeichnet werden.

Die vorliegende Studie untersucht die Merkmale und möglichen Risikofaktoren eines HCC-Rezidivs nach Transplantation unter besonderer Berücksichtigung von Gefäßinvasion, Menge, Ausmaß und Grading der Herde bei Patienten, die zwischen 2001 und 2010 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, transplantiert wurden.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Einschlusskriterien

Retrospektiv wurden die Patientendaten unserer Klinik zwischen Januar 2001 und Dezember 2011 analysiert. Zur Identifikation der potentiellen Studienteilnehmer wurden die Entlassungsdaten der Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation zwischen Januar 2001 und Dezember 2010 auf die histologisch gesicherte Diagnose „hepatozelluläres Karzinom“ hin untersucht. Diese Studie schließt Leber-Lebendspenden mit ein.

Konnte in der Explantationsleber histologisch kein sicherer Tumornachweis erfolgen, wurden die Patienten dennoch in die Studie eingeschlossen, sobald eine nachgewiesene operative, biopsische bzw. radiologische HCC-Vordiagnose bestand oder eine spezifische interventionelle präoperative Therapie durchgeführt worden war (vgl. 2.1.3 und 2.1.6). Insbesondere in Randbereichen von Nekrosearealen können vitale Tumorzellen überleben, die u.U. im Verlauf ein Lokalrezidiv oder eine metastatische Absiedlung hervorrufen. Als weiteres Einschlusskriterium bei fehlendem intrahepatischen Karzinomnachweis diente eine extrahepatische Manifestation, z.B. ein Befall von perihepatischen Lymphknoten.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Peri- und postoperative Todesfälle innerhalb von 30 Tagen sowie Patienten mit postoperativ histologisch bedingten tumorassoziierten Diagnoseänderungen wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.1.3 Endpunkte und follow-up

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde das Auftreten eines HCC-Rezidivs definiert. Die Sicherung dieser Diagnose erfolgte entweder intraoperativ oder anhand der radiologischen Befunde, die auch für die Erstmanifestation festgelegt wurden (vgl. 2.1.3).

Die Gesamtlaufzeit der Studie betrug 11 Jahre. Der individuelle Nachsorgezeitraum erstreckte sich über mindestens ein Jahr, bis zum Tod oder bis zum Ende des follow-up, je nachdem, was früher eintrat. Sekundärer Endpunkt war der individuelle Stand der Nachsorge am 31.12.2011. Tod oder Rezidiv konnten somit auch innerhalb des ersten Jahres nach OLTX eintreten.

Beobachtete Parameter in der Nachsorgezeit erstreckten sich sowohl auf das Auftreten oder Nicht-Auftreten eines Rezidivs, die Lokalisation und den postoperativen Zeitpunkt desselben als auch auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines HCC-Rezidivs.

Unberücksichtigt für diese Studie blieben die Wartezeit auf der Transplantationsliste und die individuelle Länge des stationären postoperativen Aufenthalts.

3.2 Analysen und Statistik

3.2.1 Datenerhebung

Als Eingangsparameter wurden Alter, Geschlecht, zugrundeliegende Lebererkrankung des HCC, MELD-Wert nach Einführung desselben (vgl. 2.2.3), HCC-Therapieart vor der Transplantation, Art der Diagnosestellung „HCC“ vor Transplantation, Transplantationsdatum, Art der Gefäßanastomose, HCC-Herdanzahl und -Herdfläche, TNM-/ V-/ G-Stadium, zeitlicher Abstand des Rezidivs zur Transplantation, Lokalisation des Rezidivs, Lebensdauer nach Auftreten des Rezidivs und die Art der Therapie des Rezidivs erhoben.

Zur Datenrecherche wurden sowohl das aktuelle elektronische KIS-System der Klinik als auch die archivierten Patientenakten herangezogen. Lagen keine aktuellen Nachsorge-daten in unserer Klinik vor, erfolgte die Datenerhebung durch Kontaktaufnahme mit dem individuellen Haus- bzw. Facharzt.

Die pathologische TNM-Klassifikation inkl. Gefäßinvasion und Grading resultierte postoperativ durch die jeweils aktuell gültige Fassung der AJCC / UICC (vgl. 2.1.4). Zur Auswertung der vorliegenden Studie wurden die primär festgelegten TNM-Stadien zur

Vergleichbarkeit aller Patienten an die Klassifikation von 2002 bzw. 2010 angepasst. Wurde primär kein V-Stadium festgelegt, fand in diesen Fällen eine erneute pathologische Beurteilung im Rahmen dieser Studie statt. Cescon et al. identifizierten ein G3-Stadium 2010 als Prognosefaktor für eine kürzere rezidivfreie Zeit nach Transplantation, daher wurde in der vorliegenden Studie zur Datenanalyse das primär festgelegte Grading bei Vorhandensein von verschiedenen Differenzierungsgraden auf den geringsten innerhalb eines Tumors festgelegt.

Die Befundung von Nekrosearealen stellt naturgemäß eine große diagnostische Herausforderung dar, sodass hier im Normalfall kein endgültiges, sondern ein am ehesten zutreffendes Tumorstadium in Berücksichtigung der individuellen Patientenmerkmale und Vortherapie bestimmt wurde. Diese Fälle blieben daher für die Analyse der Prognosefaktoren in unterschiedlichem Maße unberücksichtigt (s. 4.4 ff).

Konnte in der explantierten Leber ein multifokales HCC festgestellt werden, wurde das V-Stadium bei initialer V0-Befundung in Rücksprache mit den pathologischen Kollegen aufgrund der lediglich repräsentativen Beurteilung des Tumorgewebes ggf. abweichend mit V1 bewertet, wenn zusätzlich bereits ein Rezidiv aufgetreten war.

Die fragliche Herdzahl resultierte aus den jeweiligen postoperativen pathologischen Befunden, multifokale HCCs wurden in Rücksprache mit den Pathologen mit 15 Herden festgelegt. Dies bedeutet im Einzelfall u.U. eine Über- bzw. Unterzählung der Herde, war jedoch für die statistische Auswertung der Herdzahl in verschiedenen Größenklassen notwendig.

Zur Berechnung der Herdfläche bei multifokalen HCCs wurde das quadratische Produkt des größten halbierten Organdurchmessers als Näherungswert anhand der Kreisflächen-Formel πr^2 festgelegt. In allen anderen Fällen erfolgte die Bestimmung der Tumorfläche als Summe der einzelnen Knotenflächen, jeweils berechnet mittels der halbierten maximalen Knotendurchmesser, die sich in den pathologischen Befunden aufgelistet fanden. Hier kam ebenfalls die Formel zur Kreisflächenberechnung mit πr^2 zur Anwendung.

Da aufgrund des knotigen und damit kugelförmigen Tumorwachstums eine direkte Korrelation zwischen Tumolvolumen und Tumorfläche zu erwarten war, wurde auf die Berechnung der Tumorumfänge verzichtet.

Die Einteilung der Tumore zur Beurteilung der unterschiedlichen Überlebensraten nach den verschiedenen gängigen Kriterien wie Milan, UCSF und Up-to-seven folgte den entspr. Publikationen (de Ataide et al., 2012; Mazzaferro et al., 1996; Yao et al., 2001). Als Status diente die Tumorausdehnung im Leberexplantat bzw. anhängenden Lymphknoten, exklusive dem V1-, jedoch inklusive dem makroskopischen Gefäßinfiltrationsstadium.

3.2.2 Statistische Analysen

Zur Auswertung der Daten wurden die Softwareprogramme SPSS Statistics 21 von IBM und Microsoft Office Excel 2007 verwendet.

Als Zeitintervalle wurden das Gesamtüberleben (overall survival, OS), definiert als Zeit von der Transplantation bis zum Tod bzw. dem Ende des follow-up, und das rezidivfreie Überleben, definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Todesfalls bzw. bis zum Ende des follow-up, statistisch nach der Methode von Kaplan und Meier ausgewertet und graphisch dargestellt. Analog wurde die Überlebenszeit nach Auftreten eines Rezidivs nach Kaplan und Meier analysiert. Beobachtete Todesfälle wurden jeweils auf einen bestehenden Zusammenhang mit der Grunderkrankung hin untersucht. Da die in dieser Studie aufgetretenen Todesfälle jeweils mit der Grunderkrankung direkt oder indirekt in Beziehung gebracht werden konnten, ist in der vorliegenden Arbeit das rezidivfreie Überleben mit dem krankheitsfreien Überleben gleichgesetzt. Das krankheitsfreie Überleben wurde daher nicht gesondert analysiert. Die jeweiligen 1-, 3- bzw. 5-Jahresüberlebensraten (JÜR) ließen sich aus den Überlebensstabellen ableiten.

Die mediane follow-up-Zeit des Studienkollektivs wurde mittels explorativer Datenanalyse bestimmt. Die mittlere Zeit nach OLTX bis zum Auftreten eines Rezidivs ist zwar

formal zu berechnen, statistisch jedoch nicht verlässlich abschätzbar, da im Gesamtkollektiv weniger als 50 % der Patienten ein Rezidiv erfuhren.

Das V- und G-Stadium, Herdzahl und -größe und eine präoperativ durchgeführte Therapie wurden hinsichtlich ihrer univariaten Assoziation mit dem Auftreten eines Rezidivs abhängig vom Skalenniveau mittels Log-Rank-Test bzw. Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Herdzahl und -größe wurden sowohl einzeln als auch in Kombination nach den Kriterien von Milan, UCSF und Up-to-seven ausgewertet.

Die Schätzung der jeweiligen Odds Ratio (OR) der untersuchten Einflussfaktoren erfolgte ebenfalls mittels Cox-Regression.

Auf eine multivariate Analyse wurde im Hinblick auf den geringen Stichprobenumfang verzichtet. Als signifikant galt ein errechneter p-Wert $< 0,05$.

Als Ereignisse dienten die Zeitpunkte der Diagnose eines Rezidivs. Die Beobachtungszeit für die univariate Analyse erstreckte sich ausgehend von der Transplantation entweder bis zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose, bis zum Todeszeitpunkt oder bis zum Ende des follow-up, je nachdem, was zeitlich früher eintrat.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und histologische Daten

Im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2010 wurden insgesamt 203 Patienten in unserer Klinik einer Lebertransplantation unterzogen. In dieser Gruppe ließen sich 32 Patienten mit der postoperativen Diagnose „HCC“ detektieren.

Ein direkter Tumornachweis in der Explantationsleber gelang in 21 Fällen, Nekrosen ohne Tumornachweis wurden bei fünf Patienten befundet. Unter diesen letztgenannten fünf Patienten bestand jedoch entweder durch Voroperation bzw. Biopsie oder radiologische Bildgebung eine gesicherte Vordiagnose. Bei einem Patienten mit intrahepatischen Nekrosen konnte ein befallener Lymphknoten als Einschlusskriterium für diese Studie herangezogen werden. Zweimalig gelangen weder ein Nekrose- noch ein Tumornachweis, in beiden Fällen hatte in der Anamnese jedoch eine Voroperation mit Nachweis eines HCC stattgefunden. Insgesamt wurden demnach sieben Patienten (25 %) trotz fehlendem Tumornachweis in der Explantationsleber in die Studie aufgenommen.

Zwei Patienten erhielten eine Leber-Lebendspende, in einem Fall bestand ein okkultes HCC mit einer post-transplantationem Erstdiagnose im Leber-Explantat.

Postoperativ wurde in zwei Fällen die Diagnose zugunsten eines cholangiozellulären Karzinoms geändert. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 7 % (n=2), sodass für die vorliegende Studie die Daten von 28 Patienten retrospektiv analysiert wurden.

Das Alter der Patienten reichte von minimal 36 bis maximal 69 Jahre, der Median lag bei 58 Jahren, jeweils zum Zeitpunkt der Lebertransplantation. Lediglich eine Patientin war weiblichen Geschlechts (4 %), die restlichen 27 transplantierten Patienten waren männlich.

Als Grunderkrankung neben dem HCC bestand in 93 % eine begleitende Leberzirrhose (n=26). Zusätzlich fand sich bei 11 Patienten ein chronischer Alkoholkonsum in der Anamnese (39 %, Abstinenz > 6 Monate), 13 Patienten litten an einer viralen Erkrankung (HBV, HCV, HIV; 47 %). Innerhalb der viralen Erkrankungen stellten die Leberhepatitiden mit jeweils sechs Fällen die Mehrheit dar, ein Patient zeigte sowohl eine

HIV- als auch eine HCV-Infektion. Ein Mangel an α 1-Antitrypsin und eine Hämochromatose ließen sich jeweils einmal detektieren. Zwei Patienten zeigten außer dem Tumor histologisch keine pathologischen Veränderungen in der explantierten Leber und wiesen in der sonstigen Anamnese keine der üblichen Risikofaktoren auf (7 %) (s. Abb. 9 und Tab. 3).

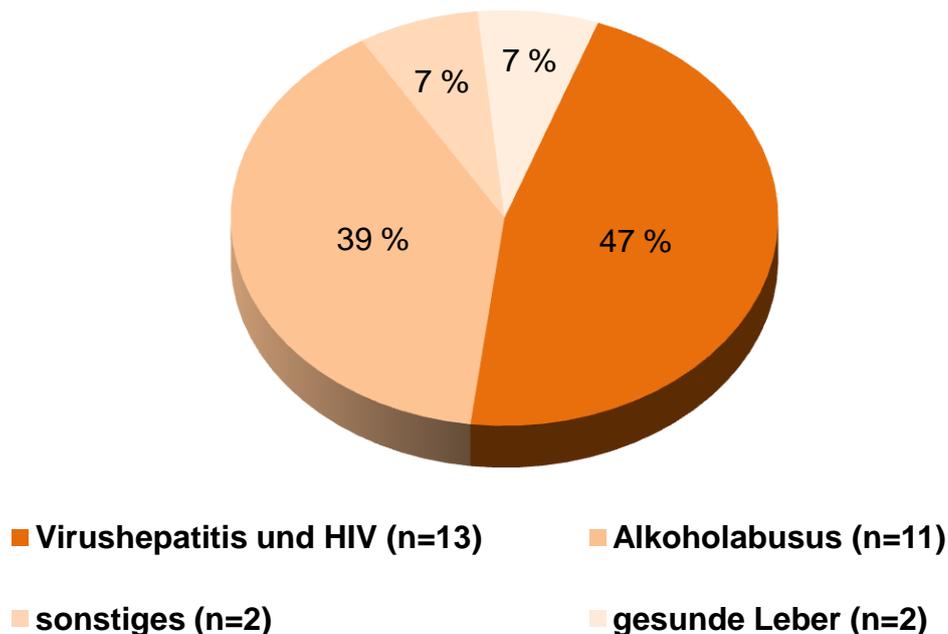


Abb. 9: Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms im Patientenkollektiv der Studie (n=28). 26 Patienten zeigten zusätzlich eine Leberzirrhose. Unter die Diagnose „sonstiges“ zählten eine Hämochromatose bzw. ein α 1-Antitrypsinmangel.

Die individuelle Diagnose eines HCC konnte im Studienkollektiv im Vorfeld der Transplantation bei 11 Patienten (39 %) operativ gesichert werden, in 16 Fällen (57 %) mittels radiologischer Untersuchungen (MRT / CT). Wie bereits vorbeschrieben litt ein Patient an einem okkulten HCC.

Die Anzahl der HCC-Tumore (n=28) lag im Median bei einem Herd pro Patient (0-15, vgl. 2.2.1) bzw. im Mittel bei 3,4 Herden (\pm 4,45), der mittlere maximale Einzeltumordurchmesser (n=25) betrug 2,4 cm \pm 1,5 und der mediane Gesamt-Tumordurchmesser (n=25) betrug 3,1 cm (0,7-17,3; MW 4,8 cm \pm 4,4).

Die Herdfläche der HCC-Tumoren (n=24) wurde mit einem Median von 7,11 cm² (0,38-235,06) berechnet.

Vor Einführung der MELD-basierten Leberorganallokation wurden im Studienzeitraum knapp ein Drittel der eingeschlossenen Patienten transplantiert (n=9, 32 %). Nach Einführung des MELD-Systems erhielten insgesamt 19 Patienten eine neue Leber (68 %). Der Mittelwert lag mit 30,26 MELD-Punkten ($\pm 3,78$) lediglich gut einen Punkt über dem Median von 29 Punkten (22-40).

Im Studienkollektiv konnte in summa histologisch in sieben Fällen (25 %) aufgrund fehlenden Tumors (n=2) oder Nekrosen (n=5) weder ein T- noch ein V-Stadium festgelegt werden. Ein Patient zeigte bei reinem Nekrosenachweis intrahepatisch jedoch eine Lymphknotenmetastase im anhängenden Explantationsgewebe, sodass anhand derer die Befundung eines G2-Stadiums möglich war. Die bisherige histologische Befundung wurde hinsichtlich des V-Stadiums in sieben Fällen durch erneute mikroskopische Begutachtung ergänzt.

Die Verteilung über die T-Stadien betrug für T1 sechs Fälle (21 %), für T2 zwölf Fälle (43 %) und für T3 drei Fälle (11 %). Ein T4-Stadium fehlt im vorliegenden Patientenkollektiv. Zweimalig (7 %) wurde die Einstufung von ursprünglich T3 bzw. T4 zugunsten von T2 im Sinne dieser Studie angepasst (vgl. 2.2.1).

Der Differenzierungsgrad innerhalb der Tumore wurde in 16 Fällen (57 %) mit G2 bzw. G1-2 bewertet. Analog zu 2.2.1 wurden zur Auswertung dieser Studie viermalig Misch-Differenzierungen von G1-2 das Stadium G2 zugewiesen. Eine gute Differenzierung (G1) der Tumorzellen fand sich im Gesamtkollektiv bei sechs Patienten (21 %), eine schlechte Differenzierung (G3) ließ sich in keinem Fall befunden.

Eine histologische Gefäßinvasion zeigte sich nach Korrektur (vgl. 2.2.1 und 3.2) in acht Fällen (29 %).

Tab. 3 und 4 zeigen eine Zusammenfassung der Patientendaten bzw. der histologischen Befunde der Tumoren in den explantierten Organen des Studienkollektivs.

Tab. 3: Demographische Daten und Charakteristika des Studienkollektivs (n=28, wenn nicht anders angegeben)

| Patientencharakteristika | Patientenanzahl | Anteil (%) |
|---|------------------------|-------------------|
| Geschlecht | | |
| männlich | 27 | 96 |
| weiblich | 1 | 4 |
| Alter im Median (Spannweite) | 58 | (36-69) |
| Grunderkrankung neben HCC | | |
| Leberzirrhose | 26 | 93 |
| Alkoholkonsum in Anamnese | 11 | 39 |
| HBV | 6 | 21 |
| HCV | 6 | 21 |
| HIV | 1 | 4 |
| sonstiges | 2 | 7 |
| keine | 2 | 7 |
| Art der Diagnosestellung präoperativ | | |
| operativ | 11 | 39 |
| radiologisch | 16 | 57 |
| kein V.a. HCC | 1 | 4 |
| Zeitpunkt der Transplantation | | |
| vor MELD-Einführung | 9 | 32 |
| nach MELD-Einführung | 19 | 68 |
| MELD-Wert bei OLTX (\pmStabw, n=19) | 30,26 | (\pm 3,78) |
| Art der Bridging-Therapie: | | |
| keine | 11 | 39 |
| operativ | 6 | 21,5 |
| radiologisch-interventionell | 6 | 21,5 |
| Kombination aus operativ und interventionell | 5 | 18 |

Tab. 4: Histologische Befunde des Studienkollektivs (n=28, wenn nicht anders angegeben)

| Patientencharakteristika | Patientenanzahl | Anteil (%) |
|--|-----------------|-------------|
| Anzahl HCCs (Median, Spannweite) | 1 | (0-15) |
| Gesamt-Tumordurchmesser (Median, Spannweite, in cm, n=25) | 3,1 | (0,7-17,3) |
| T-Stadium: | | |
| Nekrosen | 5 | 18 |
| kein Tumornachweis | 2 | 7 |
| T1 | 6 | 21 |
| T2 | 12 | 43 |
| T3 | 3 | 11 |
| T4 | 0 | 0 |
| Grading: | | |
| Nekrose | 4 | 14 |
| kein Tumornachweis | 2 | 7 |
| G1 | 6 | 21 |
| G2 | 16 | 57 |
| Gefäßinvasion: | | |
| Nekrosen | 5 | 18 |
| kein Tumornachweis | 2 | 7 |
| V0 | 13 | 46 |
| V1 | 8 | 29 |

4.2 Charakteristika der HCC-Rezidive

Von den 28 eingeschlossenen Patienten erlitten während des follow-up acht Patienten ein Rezidiv (29 %).

Hierbei fand sich viermal (50 %) eine rein extrahepatische Metastasierung (zweimal Lunge, zweimal Abdomen), einmal eine intrahepatische und dreimal eine Kombination aus beidem. Die Therapie konnte bei den extrahepatisch befallenen Patienten operativ

erfolgen, ein Patient in dieser Subgruppe verstarb ein Jahr und drei Monate nach Feststellung des Rezidivs bzw. drei Jahre vier Monate nach Lebertransplantation.

Das intrahepatische Rezidiv wurde bisher erfolgreich interventionell behandelt. Die Patienten mit mehr als einer Organmanifestation sind während des follow-up sämtlich verstorben, ein Patient erhielt eine palliative interventionelle Therapie (Überleben in diesem Fall sechs Monate nach Diagnosestellung „Rezidiv“ gegenüber ein bzw. drei Monaten ohne spezifische Therapie).

In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv sind demnach in der Summe im Studienverlauf vier Patienten verstorben (50 %), drei von ihnen (75 %) wiesen eine intra- und extrahepatische Metastasierung auf. Im Vorfeld der Transplantation erhielten drei Patienten keine Therapie, je zwei Patienten wurden einer Kombination aus Operation und interventioneller Therapie zugeführt und ein Patient wurde mittels TACE behandelt.

Abb. 10 zeigt das Auftreten der HCC-Rezidive in der Darstellung eines Histogramms vom Zeitpunkt der Transplantation an in Clustern von jeweils sechs Monaten Umfang. Das früheste Rezidiv zeigte sich nach fünf Monaten, das späteste nach 73 Monaten (MW 26 Monate \pm 22 Monate, vgl. jedoch 2.2.2). Die Mehrzahl der Rezidive (fünf von acht, 63 %, Median 18 Monate) trat innerhalb von zwei Jahren posttransplantationem auf. Jenseits dieses Zeitraums ließen sich in unserer Studie nur noch vereinzelt Rezidive beobachten. Die aufgetretenen Todesfälle sind oberhalb der Histogrammsäulen mittels Kreuz markiert.

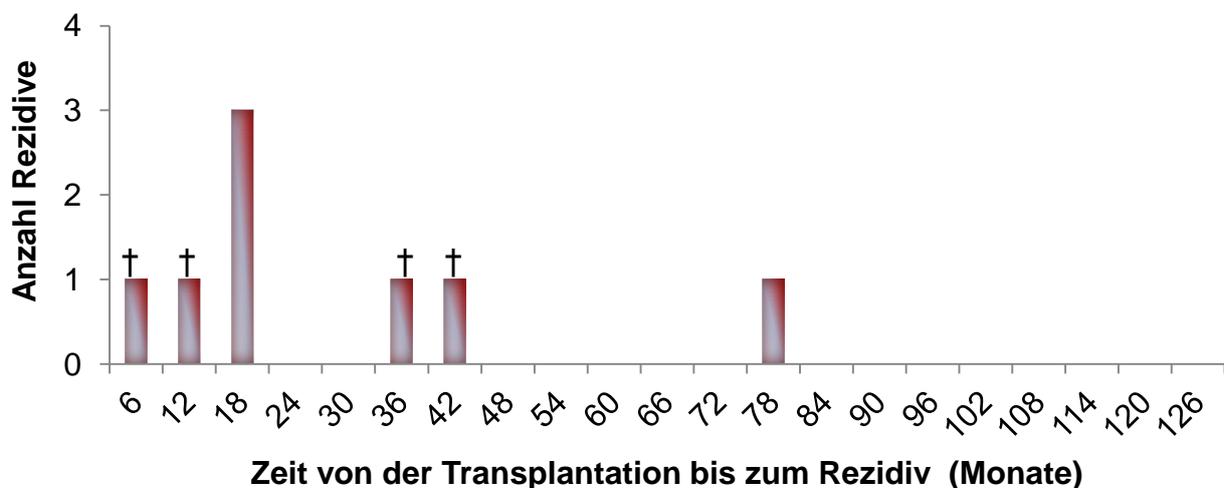


Abb. 10: Auftreten der Rezidive nach Transplantation in Clustern von je sechs Monaten, Todesfälle sind mittels Kreuz markiert.

Die ursprünglichen T-Stadien nach OLTX im Rezidiv-Subkollektiv wurden über T1, T2 und T3 in je zwei Fällen (je 25 %) begutachtet. Zweimalig konnte aufgrund von Nekrosen bzw. fehlendem Tumornachweis kein T-Stadium festgelegt werden.

Der Differenzierungsgrad innerhalb der Tumore wurde in sieben Fällen mit G2 bzw. G1-2 bewertet (88 %), einmalig konnte kein Tumor analog dem T-Stadium nachgewiesen werden. Ein Patient zeigte bei reinem Nekrosenachweis intrahepatisch eine Lymphknotenmetastase im anhängenden Explantationsgewebe, anhand derer das G-Stadium bestimmt werden konnte.

Eine histologische Gefäßinvasion zeigte sich primär in drei Fällen. Einem Patienten mit Rezidiv wurde für die Analyse trotz histologischem V0-Stadium letztendlich aufgrund eines multifokalen Tumors (vgl. 2.2.1) ein potentiell V1-Stadium zugewiesen, sodass für die Auswertung in vier Fällen (50 %) ein V1-Stadium erfasst wurde.

Tab. 5 und 6 fassen die spezifischen bzw. histologischen Daten der Rezidive noch einmal zusammen. Angaben zur statistischen Auswertung der Überlebenszeit nach Auftreten eines Rezidivs finden sich im nächsten Kapitel unter 4.3.

Tab. 5: Charakteristika der Rezidive im Studienkollektiv (n=8)

| | Patientenanzahl | Anteil (%) |
|--|------------------------|-------------------|
| Patienten, die durch ein Rezidiv im follow-up verstorben sind | 4 | 50 |
| Noch lebende Patienten mit Rezidiv | 4 | 50 |
| Zeit vom Rezidiv bis zum Tod (Monate, ± Stabw) | 15 | 4 |
| Lokalisation des Rezidivs: | | |
| Lunge | 2 | 25 |
| Leber | 1 | 12,5 |
| Abdomen | 2 | 25 |
| Mehrere Lokalisationen | 3 | 37,5 |
| Therapie des Rezidivs: | | |
| Interventionelle Verfahren (z.B. TACE) | 2 | 25 |
| Operative Resektion | 2 | 25 |
| Palliative symptomatische Therapie | 4 | 50 |

Tab. 6: Histologische Daten der Rezidive im Studienkollektiv (n=8)

| Patientencharakteristika | Patientenanzahl | Anteil (%) |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| T-Stadium: | | |
| Nekrosen | 1 | 12 |
| Kein Tumornachweis | 1 | 12 |
| T1 | 2 | 25 |
| T2 | 2 | 25 |
| T3 | 2 | 25 |
| T4 | 0 | 0 |
| Grading: | | |
| Nekrose | 1 | 12 |
| G1 | 0 | 0 |
| G2 | 7 | 88 |
| Gefäßinvasion: | | |
| Nekrosen | 1 | 12,5 |
| Kein Tumornachweis | 1 | 12,5 |
| V0 | 2 | 25 |
| V1 | 4 | 50 |

4.3 Follow-up und rezidivfreies Überleben

Die mittlere Beobachtungszeit im follow-up betrug gerundet 47 ± 7 Monate bei einem Median von 35,5 Monaten, einem Minimum von 7 Monaten (OLTX 09/08, Tod 04/09) und einem Maximum von 130 Monaten (erste Transplantation im Studienkollektiv, 01/01).

Betrachtet man die Analyse des overall survival (OS), so lassen sich eine 1-JÜR von 92,9 %, eine 3-JÜR von 80 % und eine 5-JÜR von 71 % ableiten. Das rezidivfreie Überleben (RFS) betrug zu diesen Zeitpunkten 89, 68 und 62 % (vgl. Abb.11 A bzw. B).

Während des follow-up sind sieben Patienten (25 %) verstorben, acht Patienten erlitten ein Rezidiv des HCC (vgl. 4.2). Zum letzten Zeitpunkt der Datenerhebung (31.12.2011) lebten noch 21 Patienten (75 %). Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten lag bei 95 ± 11 Monate.

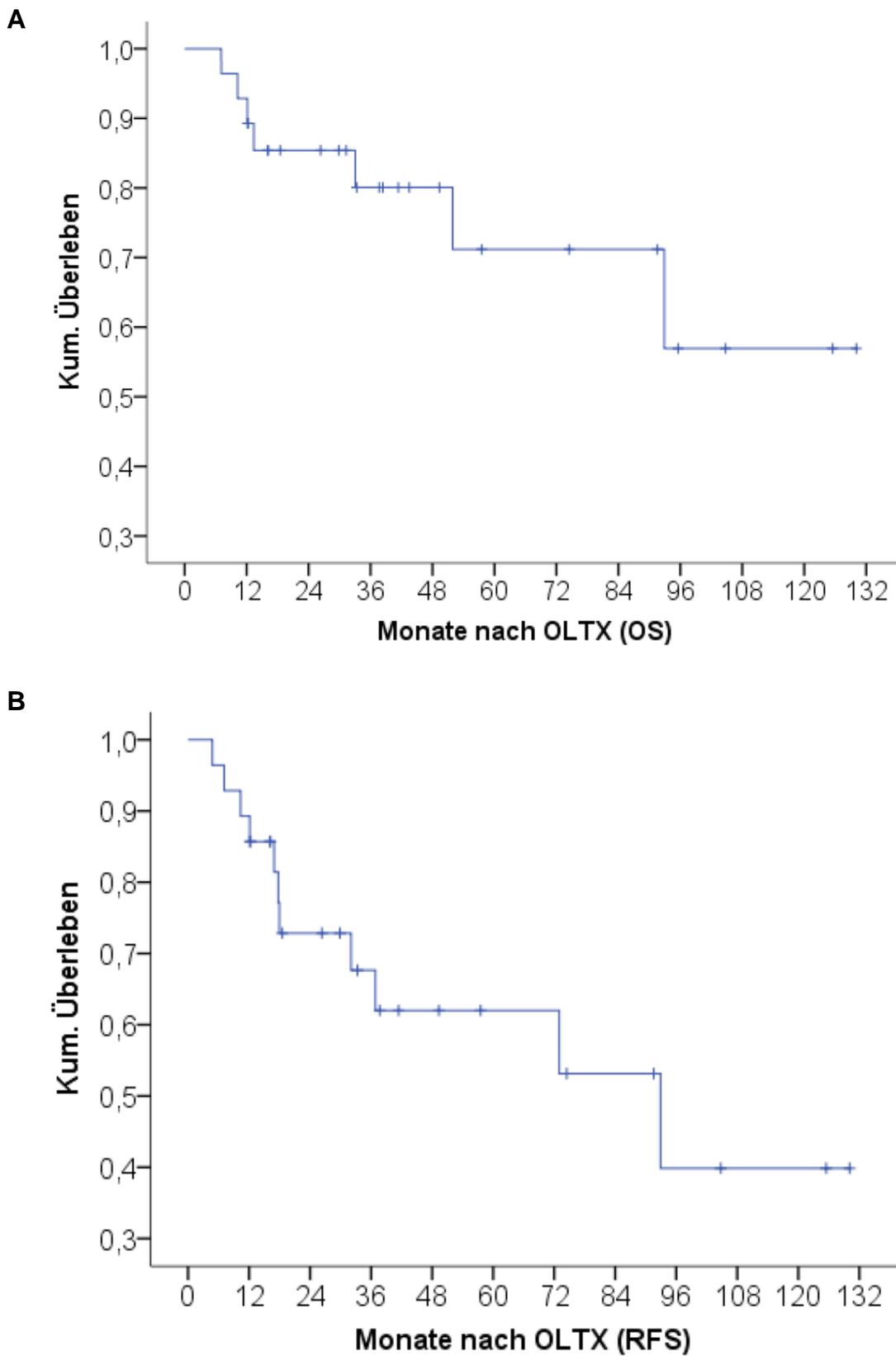


Abb. 11: A Gesamtüberleben (OS) und **B** rezidivfreies Überleben (RFS) der Patienten nach Lebertransplantation (OLT)

Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten eines Rezidives betrug 15 ± 4 Monate (s. Abb. 12). Der früheste Tod trat bereits einen Monat nach Diagnose eines HCC-Rezidivs auf, der späteste im Studienzeitraum nach 15 Monaten. Vier Patienten mit HCC-Rezidiven erreichten den letzten Zeitpunkt der Datenerhebung.

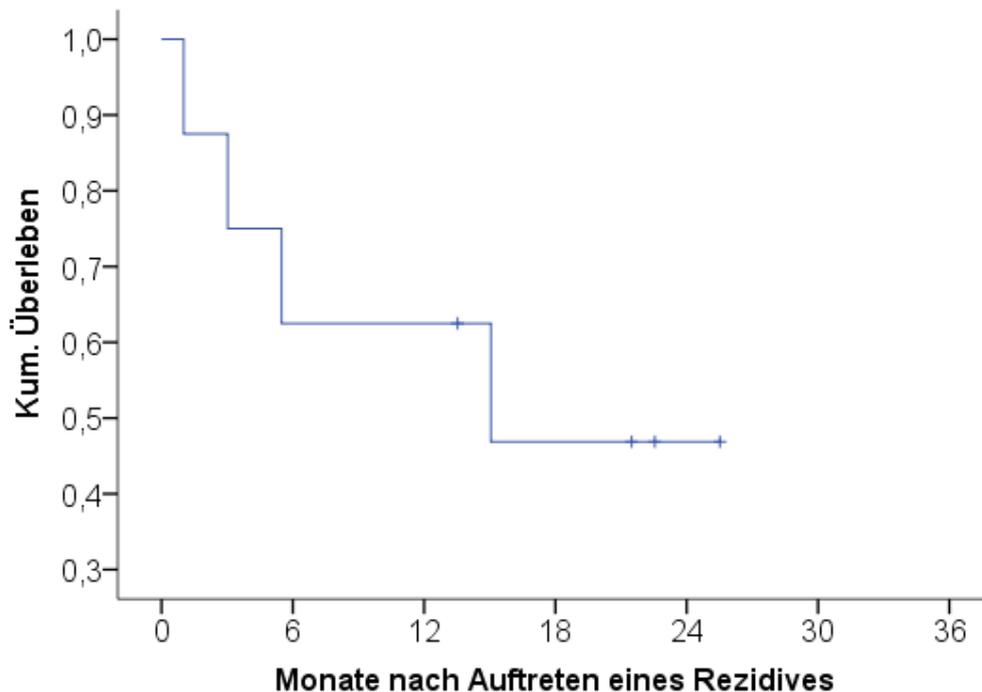


Abb. 12: Das Überleben der Patienten nach Auftreten eines HCC-Rezidivs

4.4 Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben und das Auftreten von Rezidiven

4.4.1 Bridging-Therapie

Von den 28 eingeschlossenen Patienten in dieser Studie erhielten 61 % (n=17) eine Therapie im Vorfeld der Transplantation als Bridging. Sechs Patienten von ihnen (35 %) wurden einer rein radiologisch interventionellen Therapie zugeführt, sechs Patienten konnten zunächst operativ behandelt werden (35 %). In fünf Fällen erfolgte eine Kombination aus Operation und Intervention (30 %, s. Abb. 13 und Tab. 3). Alle Patienten mit Auftreten von Nekrosen (n=5) und konsekutiv fehlender histologischer Stadieneinteilung hatten im Vorfeld der Transplantation ein Bridging erhalten, vier von ihnen bestehend

aus einer Kombination aus Operation und radiologisch-interventioneller Therapie. Nach Log-Rank-Analyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der präoperativen Therapie und dem Auftreten von Rezidiven ($p=0,91$).

Cucchetti et al. aus Italien konnten 2011 zeigen, dass Patienten mit Down-Staging vor OLTX sowohl ein niedrigeres Rezidiv-Risiko als auch ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten mit partiellem oder ohne Ansprechen auf die Bridging-Therapie. Im Falle des Ansprechens auf die präoperative Therapie wurde gleichzeitig eine erhöhte Prävalenz für die Ausbildung von Nekrosen beobachtet. Im vorliegenden Studienkollektiv wurde das Ergebnis der durchgeführten Bridging-Therapien jedoch nicht untersucht.

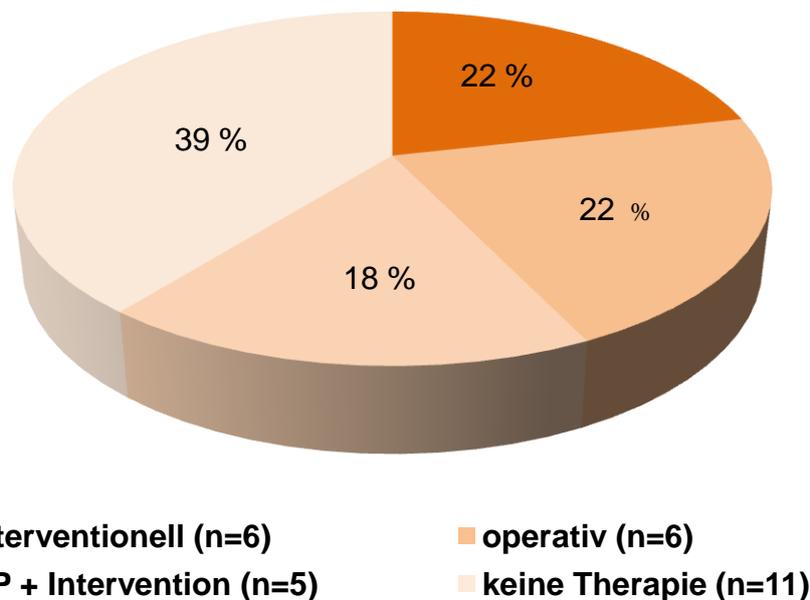


Abb. 13: Art der Therapie des hepatozellulären Karzinoms vor der Lebertransplantation (n=28)

4.4.2 Art der Gefäßanastomose

Als potentieller Einflussfaktor i.S. einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines HCC-Rezidivs nach OLTX wurde die Art der cavalen Gefäßrekonstruktion festgelegt (vgl. 2.2.7).

Da von den 28 eingeschlossenen Patienten lediglich in drei Fällen von einer Rekonstruktion mittels „Piggy-back-Verfahren“ abgewichen wurde, konnte dieser Einflussfaktor im Sinne einer Konformität über das gesamte Studienkollektiv angesehen und damit in der Auswertung ignoriert werden.

4.4.3 T-Stadium

Im Log-Rank-Test zeigte sich keine Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit vom Tumorstadium ($n=21$, $p=0,193$; s. Abb. 14).

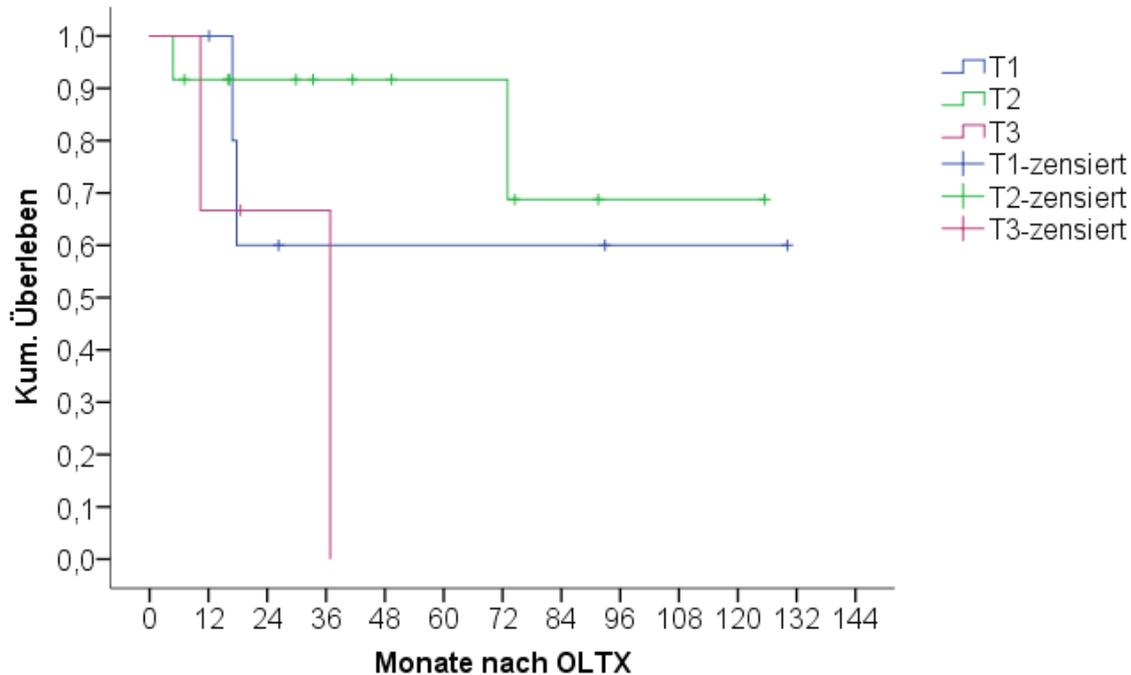


Abb. 14: Gesamtüberleben (OS) der verschiedenen T-Stadien im Studienkollektiv nach Lebertransplantation (OLTX)

4.4.4 V-Stadium

Der Log-Rank-Test ergab eine Tendenz für ein geringeres Überleben in Abhängigkeit vom aufsteigenden Grad der Gefäßinvasion ($n=21$, $p=0,076$; s. Abb. 15).

Postuliert man eine vorhandene Lymphknotenmetastase analog zur Gefäßinvasion als V1, so errechnet sich im Log-Rank-Test eine Signifikanz von 0,046, woraus sich ein schlechteres Überleben für die Gruppe mit V1-Stadium folgern ließe. Die 1/3/5-JÜR betragen in der Gruppe mit V0 dann 100/82/82 % gegenüber 78/58/39 % in der Gruppe mit V1.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit V1-Stadium liegt mit 47 ± 12 Monaten deutlich niedriger als jene der Patienten, die keine mikroskopische Gefäßinvasion bzw. eine Lymphknotenmetastase aufwiesen (110 ± 13 Monate). Die Odds Ratio betrüge bei Vorliegen von V1 das 4,6 fache gegenüber dem V0-Stadium ($p=0,07$, tendenziell signifikant, 95 % KI 0,89-23,7).

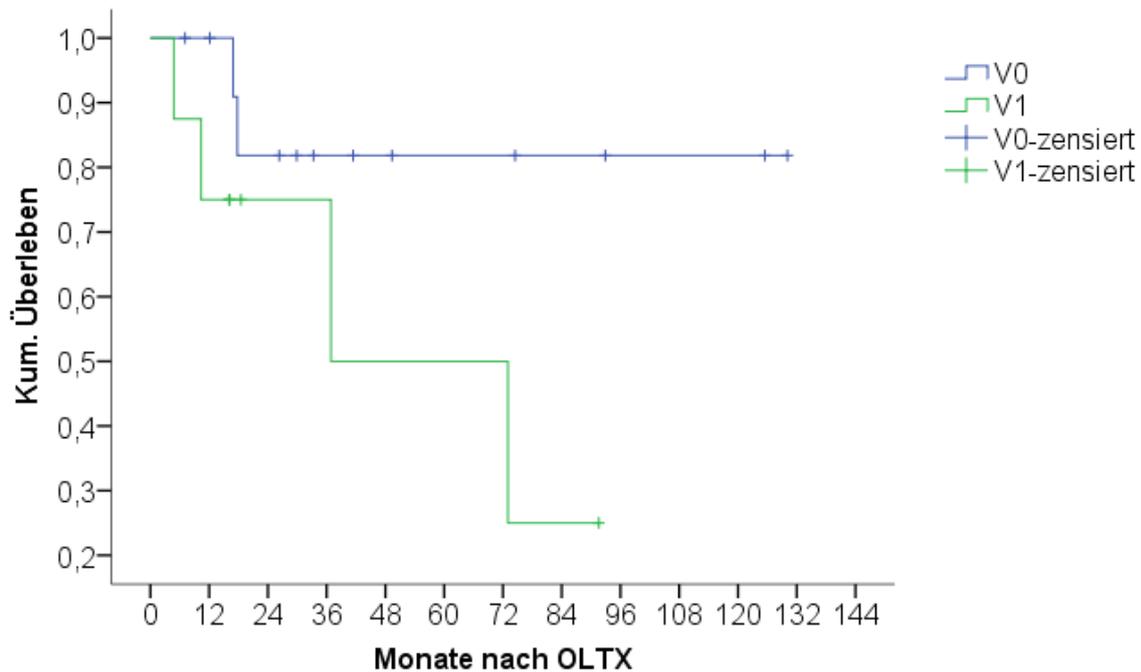


Abb. 15: Gesamtüberleben (OS) mit (V0) und ohne (V1) mikroskopische Gefäßinvasion im Studienkollektiv nach Lebertransplantation (OLT)

4.4.5 Grading

Die Analyse des Grading als Einflussfaktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit eines HCC nach OLT zeigte analog zum V-Stadium eine Tendenz ($n=22$, $p=0,077$). Es ergibt sich ein Trend für ein geringeres Überleben in Abhängigkeit einer schlechteren Differenzierung der Tumorzellen (s. Abb. 16).

In der Gruppe der HCCs mit guter Differenzierung war weder ein Todesfall noch ein Rezidiv zu beobachten ($n=6$, 27 %).

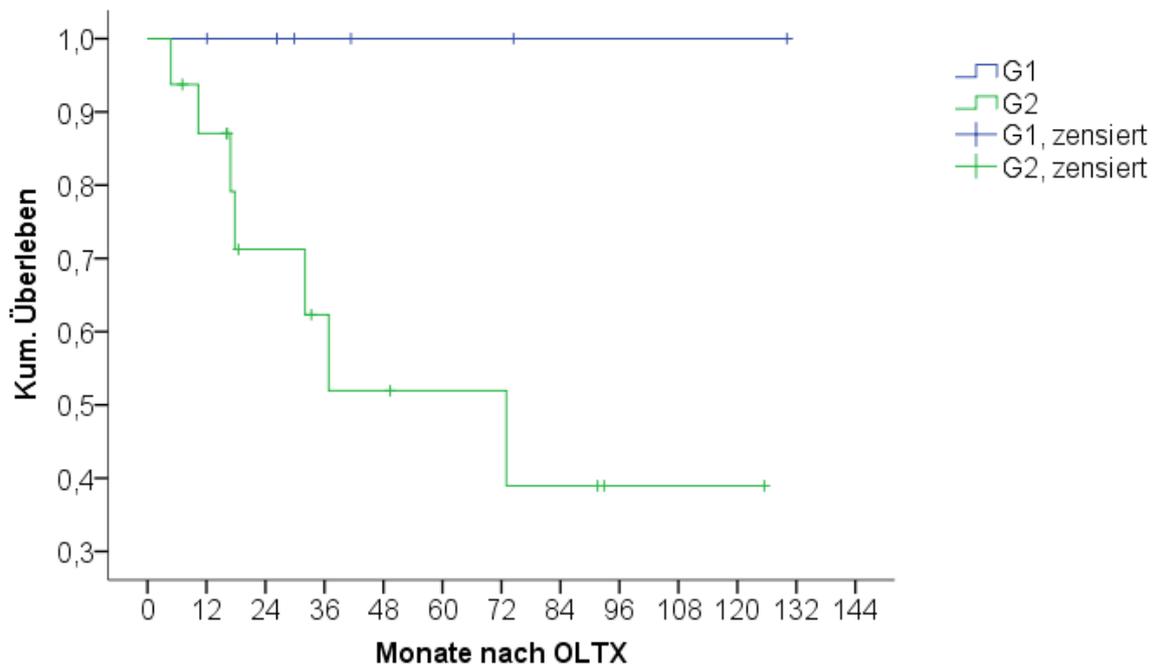


Abb. 16: Gesamtüberleben (OS) der verschiedenen Grading-Stufen (G) im Studienkollektiv nach Lebertransplantation (OLT_X)

4.4.6 Herdanzahl und Herdfläche

Die Herdanzahl pro Patient im Studienkollektiv (n=24) wurde zur Analyse in verschiedenen quantitativen Gruppen t_ls. analog der aktuellen internationalen Klassifikation zusammengefasst. Elf Patienten wiesen genau einen Tumorherd auf (46 %), zehn Patienten zwischen zwei und fünf Herden (41 %) und in drei Fällen wurde ein multifokales HCC mit mehr als fünf Herden im Explantat nachgewiesen (13 %; vgl. 3.2.1). Bei vier Patienten konnten kein Tumor bzw. lediglich Nekrosen nachgewiesen werden, sodass dies hinsichtlich der Herdanzahl zum Ausschluss aus der Log-Rank-Analyse führte.

Das Kollektiv wurde zur Analyse in zwei Gruppen weniger und mehr als fünf Tumorherde eingeteilt.

Der Log-Rank-Test für diese zwei Gruppen ergab eine Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit von der vorliegenden Herdanzahl (p=0,001; s. Abb. 17). In der Patientengruppe mit mehr als fünf Tumorherden war bereits die 1-JÜR mit 33 % gegenüber der 1-JÜR von 100 % der Patienten mit weniger als fünf Tumorherden deutlich erniedrigt. Die mittlere Überlebenszeit mit mehr als fünf Tumorherden betrug lediglich 29 ± 22 Monate gegenüber 106 ± 12 Monate bei den Patienten, die weniger als fünf Tumor-

herde aufwiesen. Die Odds Ratio liegt bei 9,622 ($p=0,006$), sodass sich bei Vorliegen von mehr als fünf Herden das Rezidivrisiko nahezu verzehnfacht.

Eine Unterteilung in zwei Gruppen mehr als bzw. gleich einem Tumorherd ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,662$).

Unberücksichtigt blieben an dieser Stelle andere Faktoren wie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder ein bereits makroskopischer Einbruch des Tumors in Gefäße.

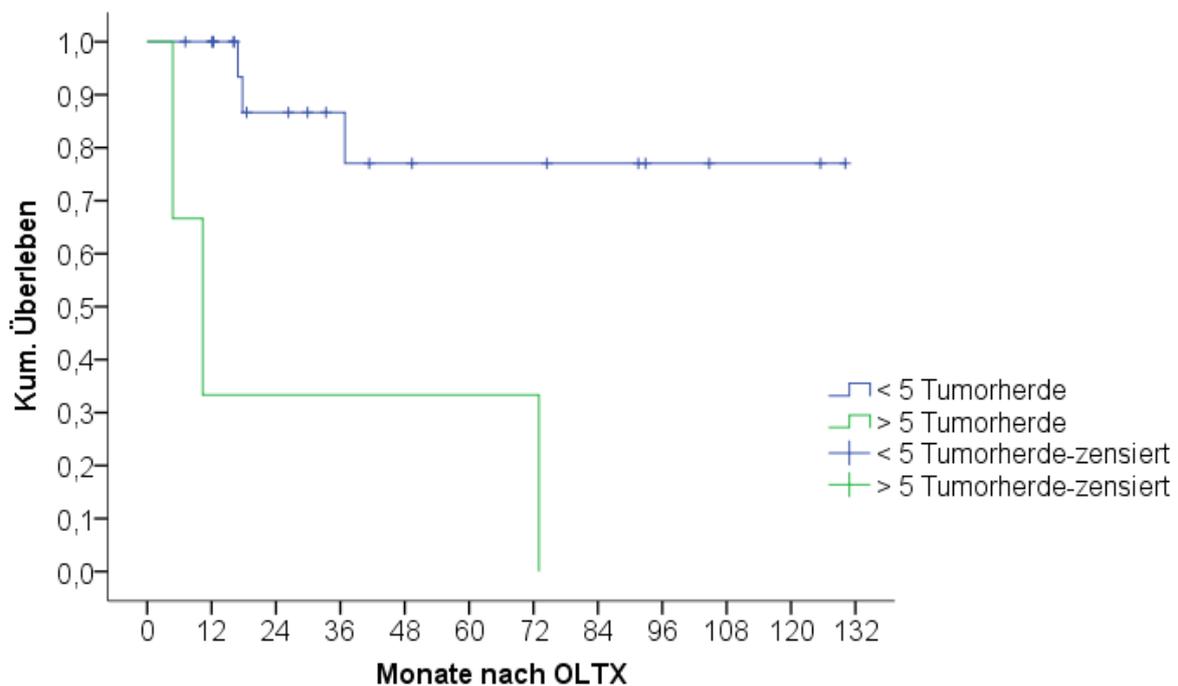


Abb. 17: Gesamtüberleben (OS) bei Einteilung der Tumorherdanzahl in weniger und mehr als fünf Tumorherde

Analysiert man das Studienkollektiv ($n=25$) im Hinblick auf die Rezidivwahrscheinlichkeit anhand der international gebräuchlichen Einteilung der HCCs im Vorfeld einer Lebertransplantation, so ergeben sich unter Verwendung der Kriterien von Milan, UCSF und Up-to-seven sich ähnelnde Gesamtüberlebenskurven (s. Abb. 18 A / B und 19):

Bei Einteilung der HCCs nach Milan-Kriterien (vgl. 2.2.5) lässt sich die Rezidiv-Gruppe mit einem p -Wert von 0,359 nicht von der Patientengruppe mit HCCs außerhalb dieser Kriterien diskriminieren (s. Abb. 18 A). Als innerhalb der Milan-Kriterien wurden 14 Patienten (56 %) postoperativ befundet, 11 Patienten (44 %) entsprechend außerhalb die-

ser Kriterien bzw. ohne Tumornachweis oder Nachweis von unspezifischen Nekrosearealen.

Legt man zur Gruppeneinteilung die veröffentlichten UCSF-Kriterien zugrunde (vgl. 2.3), so bleibt die Verteilung im Hinblick auf innerhalb / außerhalb dieser Kriterien für 21 Patienten unverändert, vier Patienten dagegen erreichen aufgrund der ausgeweiteten Tumordurchmesser nun die Kriterien, sodass sich die Quantität von 14/11 auf 18/7 zugunsten der Erfüllung der Kriterien verschiebt. Der p-Wert zur Prüfung der Signifikanz für die Rezidivwahrscheinlichkeit fällt auf 0,086 und legt eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit für die Gruppe außerhalb der UCSF-Kriterien nahe (s. Abb. 18 B).

HCCs mit sieben als die Summe des größten Tumordurchmessers (in cm) und die Anzahl der Tumore ohne vaskuläre Invasion wurden von Mazzaferro et al. 2009 ebenfalls als ausreichendes Kriterium für ein akzeptables Überleben nach OLTx identifiziert. Wendet man diese Kriterien auf das Studienkollektiv an, so vermindert sich die Anzahl der Patienten innerhalb der Kriterien um genau eins, da in diesem Fall bei vier Einzelherden ein Einzelherd mit max. 5,2 cm Durchmesser vorliegt. Dieser Patient liegt damit außerhalb der Kriterien. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wurde in den Arbeitsgruppen keine Aussage hinsichtlich der Wertigkeit getroffen, es kann allerdings eine Analogie zu den Milan- und UCSF-Kriterien mit der Bewertung „außerhalb“ angenommen werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zeigen unter Anwendung der Up-to-seven-Kriterien eine Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit im Sinne eines schlechteren Überlebens für Patienten außerhalb dieser Merkmale ($p=0,034$). Die 1/3/5-JÜR betragen innerhalb der Kriterien 100/82/82 % gegenüber 75/60/40 % außerhalb der Kriterien (s. Abb. 19).

Lt. Odds Ratio ist das Rezidivrisiko für Patienten außerhalb der Up-to-seven-Kriterien bei tendenzieller Signifikanz ($p=0,055$) um das ca. Fünffache erhöht (OR=5,002; 95 % KI 0,97-25,94).

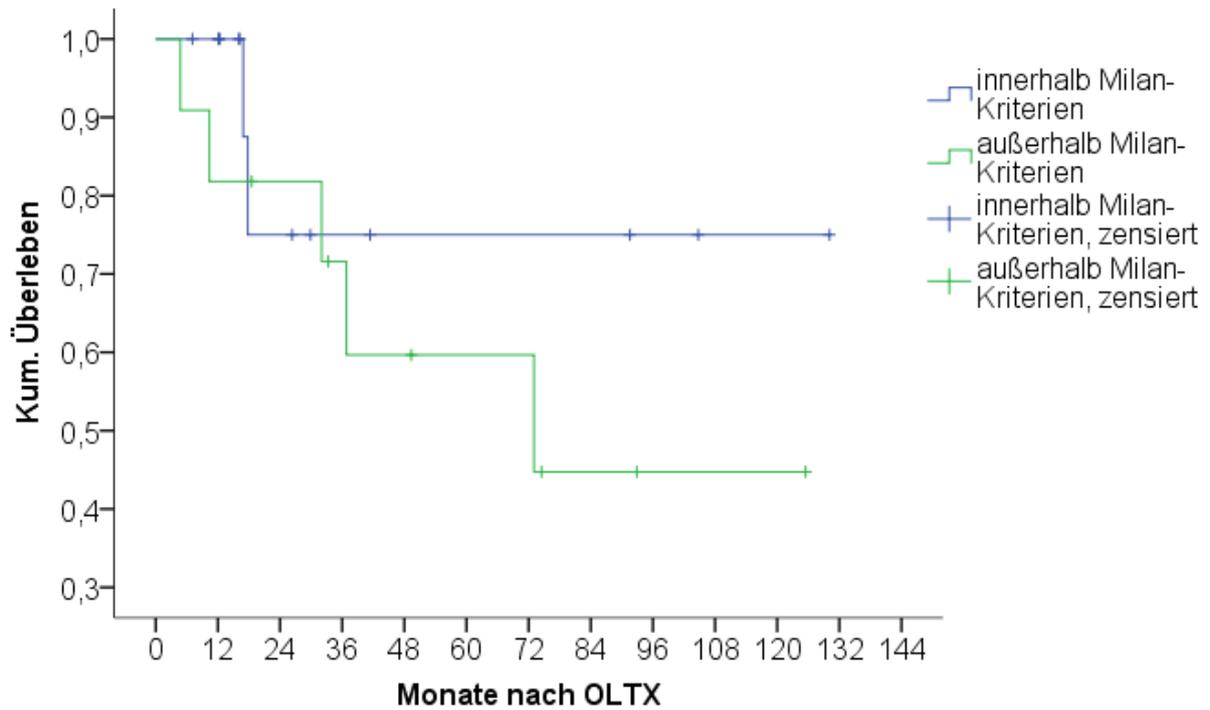
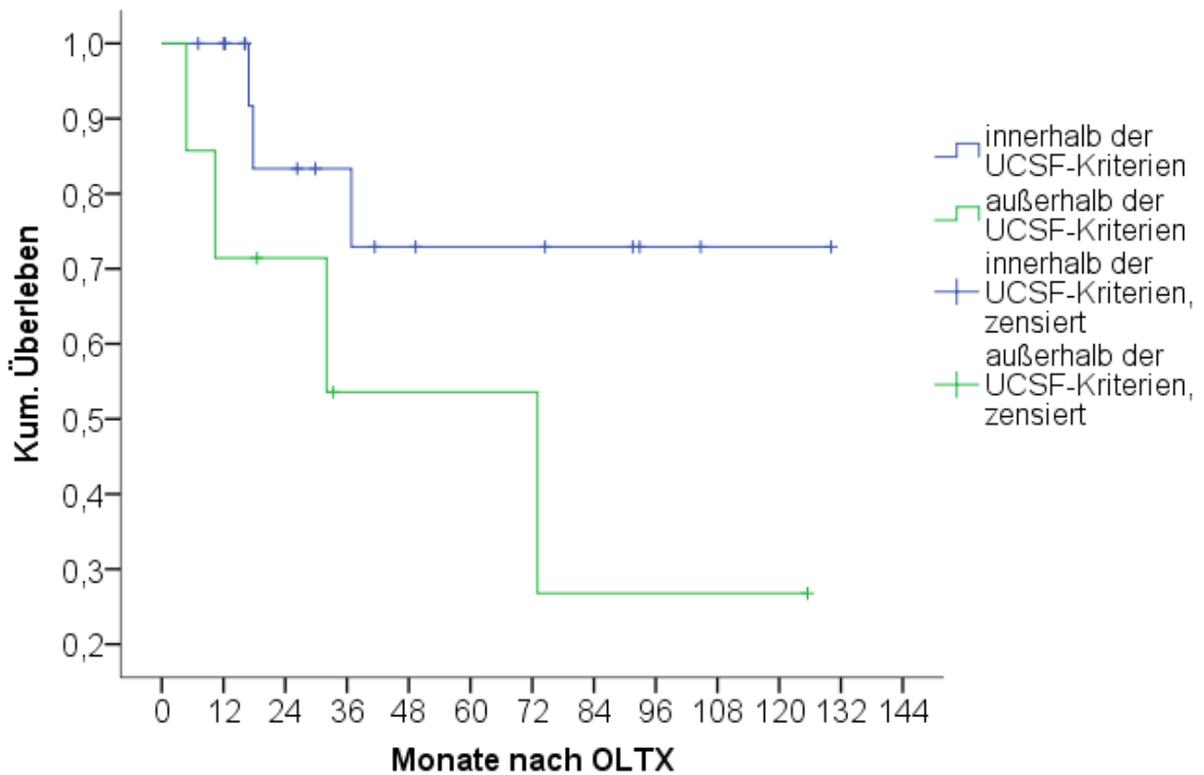
A**B**

Abb. 18: Gesamtüberleben (OS) bei Einteilung der hepatozellulären Karzinome nach **A** Milan- und **B** UCSF-Kriterien nach Lebertransplantation (OLT) unter Zugrundelegung der jeweils international anerkannten Definition

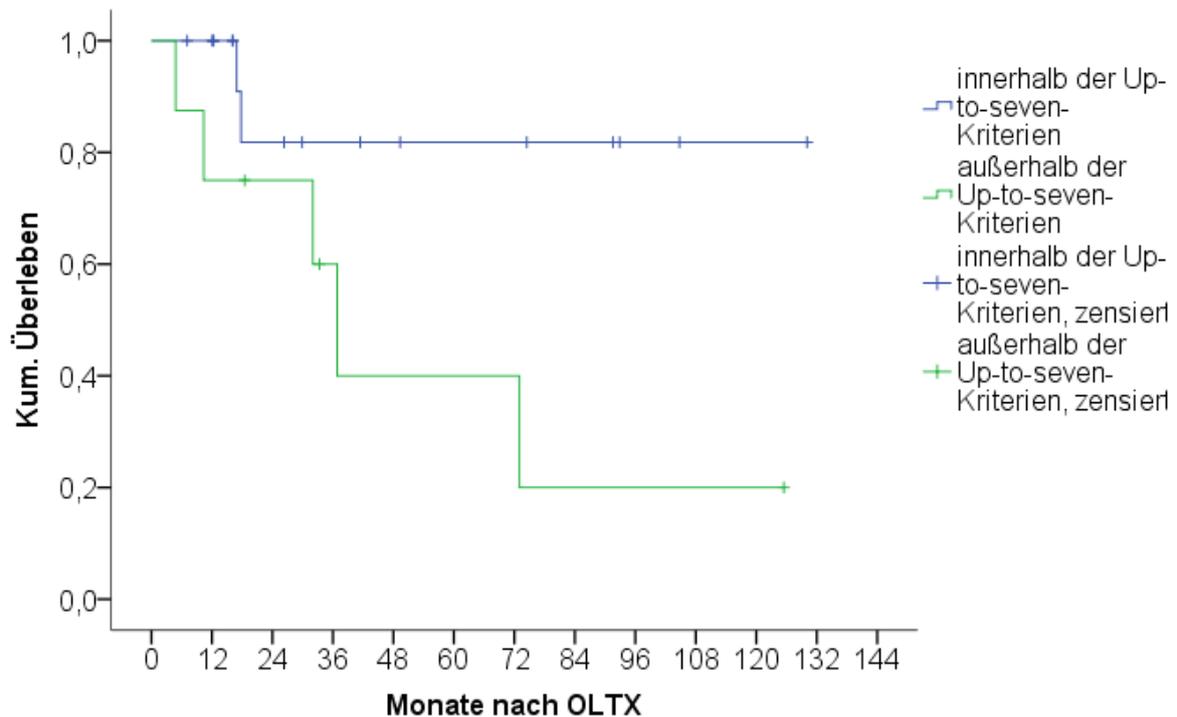


Abb. 19: Gesamtüberleben (OS) bei postoperativer Einteilung der hepatozellulären Karzinome gemäß den Up-to-seven-Kriterien unter Zugrundelegung der jeweils international anerkannten Definition.

Untersucht man einen Zusammenhang singular zwischen der Tumorherdfläche und dem Auftreten oder Nichtauftreten von Rezidiven im follow-up der Studie (n=24), so ergibt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariate „Herdfläche“ auf das Überleben des Studienkollektivs ($p=0,007$). Aufgrund des positiven Koeffizienten $b=0,021$ geht eine größere Herdfläche mit einem sinkenden Überleben bzw. einem höheren Rezidivrisiko einher. Abb. 20 beschreibt das Überleben bei Vorliegen der mittleren Herdfläche von $27,3 \text{ cm}^2$. Pro cm^2 Herdfläche steigt das Rezidivrisiko um etwa 2 % (Odds Ratio=1,021; $p=0,007$).

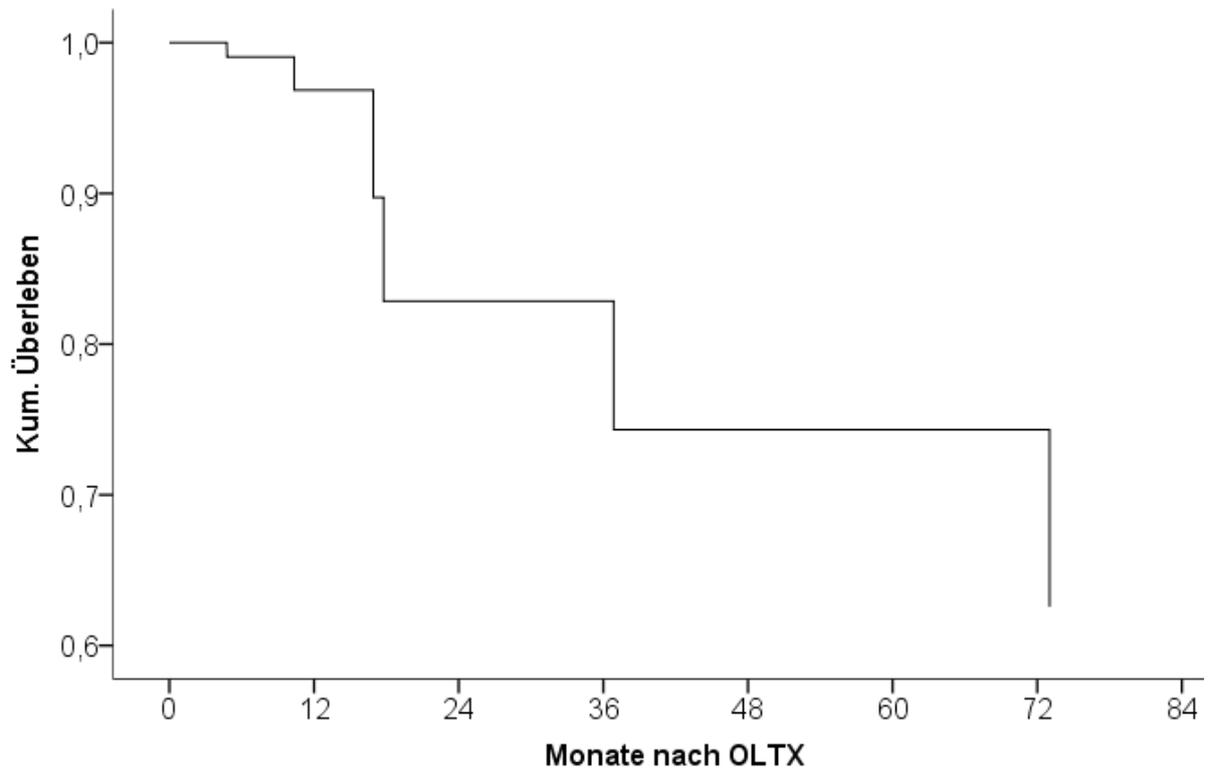


Abb. 20: Überleben nach Lebertransplantation (OLTX) bei Mittelwert der Kovariate (27,3 cm²; entspricht der mittleren Tumorherdfläche)

5. Diskussion

Das Auftreten eines HCC-Rezidivs nach Lebertransplantation übt einen starken Einfluss auf das Überleben der transplantierten Patienten aus (Toso et al., 2013). Die potentiellen Mechanismen für das Auftreten dieser Rezidive nach Transplantation stellten und stellen bereits mehrfach den Gegenstand verschiedener Studien dar (Cescon et al., 2010; Chok et al., 2011; D'Amico et al., 2009; Li et al., 2010; Nissen et al., 2011; Toso et al., 2013). Wiederholt wurden die bestehenden Transplantationsbedingungen für Patienten mit HCC im Hinblick auf ihren Einfluss auf das postoperative Überleben und die Rezidivhäufigkeit untersucht (Ataide et al., 2012; Mazzaferro et al., 2009).

Auch die vorliegende Studie hat sich dieser Themen angenommen, um den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Häufigkeit von HCC-Rezidiven nach Lebertransplantation zu untersuchen und mit den rezenten Literaturdaten zu vergleichen.

5.1 Patientenkollektiv

In den bereits im Eingangstext der Diskussion aufgezählten Studien handelt es sich überwiegend um retrospektive Single-Center-Studien, vereinzelt wurden die Daten von zwei Transplantationszentren erhoben. Die Patientenrekrutierungsphase erstreckte sich zwischen 8 und 16 Jahren (Median 12,5 Jahre) mit einer Patientenanzahl zwischen 122 und 479 (Median 209). Die Lokalisation der Studien zeigt weltweit Schwerpunkte in den USA und China, da dort auch die meisten Patienten mit HCC transplantiert werden.

In der vorliegenden Studie des Transplantationszentrums Bonn wurde mit 10 bzw. 11 Jahren ein vergleichbarer Rekrutierungs- und Beobachtungszeitraum gewählt. Aufgrund der Zentrumsgröße wurden vergleichsweise wenig Patienten mit HCC transplantiert, mit einer hier eingeschlossenen Anzahl von 28 etwa 10 % der international bisher üblichen veröffentlichten Patientenanzahlen. Daraus ergaben sich eingeschränkte Möglichkeiten der statistischen Auswertung, die jedoch bewusst akzeptiert wurden (vgl. 3.2.2). Nichtsdestotrotz haben sich die verwendeten statistischen Methoden im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studien als durchaus valide erwiesen.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv der Bonner Studie kann mit den erhobenen Daten bzgl. des Empfängeralters mit anderen Studien verglichen werden. Da der Zentrumsschwerpunkt dort jedoch in den USA und China liegt, zeigen die in Bonn transplantierten Patienten mit HCC im Vergleich deutlich weniger viral bedingte Genesen der Malignome. 93 % der Fälle weisen eine begleitende Leberzirrhose auf, die damit den Status der Leberzirrhose im europäischen Raum als Präkanzerose für ein HCC deutlich unterstreicht.

Der Schwerpunkt der Methoden zur Diagnostik eines initialen HCC lag deutlich im Bereich der nicht-invasiven Methoden (57 %), da die Güte der radiologischen Untersuchungen eine Biopsie oft vermeiden ließ. Nahezu 40 % der Patienten erfuhren eine primäre Resektion des Tumors (vgl. 2.1.6). In welchem Maße die radiologischen Einschätzungen vor Transplantation mit den histologischen Ergebnissen nach OLTX übereinstimmten, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, wäre jedoch vor dem Hintergrund von Vergabekriterien auf dieser Basis kritisch zu diskutieren (vgl. 2.1.3). Neben Compagnon et al. in 2008 veröffentlichten auch Cescon et al. in diesem Zusammenhang 2010 Ergebnisse bzgl. der Einhaltung der Milan-Kriterien bei OLTX, wonach in 28 % der transplantierten Patienten mit HCC eine Diskrepanz zwischen Prä- und Posttransplantationsstatus zu beobachten war. 17 % der Patienten erschienen under-staged, 11 % over-staged. Bei Betrachtung der Up-to-seven-Kriterien lag die Diskrepanz in summa bei 12 %, was nahelegt, dass mit zunehmender Größe der Tumore die Validität der radiologischen Befunde steigt.

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bridging-Therapien vor Transplantation mit einer steigenden Anzahl von intrahepatischen Nekrosearealen wird die Verlässlichkeit des Stagings v.a. bei Herden < 3 cm in Zukunft zunehmend schwieriger.

Der durchschnittliche matchMELD zum Zeitpunkt der Transplantation betrug in der Patientengruppe mit HCC nach Einführung des MELD-Systems etwa 30 Punkte (n=18). Da dies wie bereits erläutert rein rechnerisch zugewiesene Punkte darstellen, ist dieser Wert nicht mit durchschnittlichen MELD-Werten bei Transplantation von gemischten Patientenkollektiven vergleichbar. Da das Subkollektiv klinisch meist deutlich bessere Leberfunktionswerte aufweist als Patienten ohne matchMELD, zeigt auch die 1-JÜR

(Ein-Jahresüberlebensrate) nach OLTX einen wesentlich höheren Wert (90 %) als die veröffentlichten Daten z.B. der MEMOSALT-Studie von Weismüller et al. 2008 bzw. 2011 bzgl. aller transplantierten Patienten nach Einführung des MELD-Systems (vgl. 2.2.3). Die 1-JÜR lag hier bei 76 %.

Insgesamt zeigte sich das overall survival in unserer Studie mit einer 1/3/5-JÜR mit 93/80/71 % besonders im Bereich der 3- und 5-JÜR vergleichbar mit den veröffentlichten Raten von Cescon et al., 2010; Chok et al., 2011 bzw. Tsoulfas et al., 2011.

5.2 Charakteristika der Rezidive

In aktuellen Publikationen liegen die absoluten HCC-Rezidivraten nach Lebertransplantation um 13 %, im Median vergehen etwa 13 Monate (1-118) bis zum Rezidiv (Cescon et al., 2010; Chok et al., 2011; D'Amico et al., 2009; Li et al., 2010; Nissen et al., 2011; Toso et al., 2013).

Zumeist wird zwischen Früh- und Spätrezidiven unterschieden (z.B. Toso et al., 2013). Die vorliegenden Daten aus dem Transplantationszentrum Bonn weisen trotz des geringen Stichprobenumfangs ebenfalls eine Häufung in den ersten zwei Jahren posttransplantationem auf (vgl. 4.2). Einige Autoren wie Li et al., 2010 gehen hierbei von einer potentiell okkulten Metastasierung im Vorfeld der Transplantation aus. Dem spätesten Rezidiv in Bonn, das sich nach über sechs Jahren nach Lebertransplantation mit Lungenmetastasen ohne Hinweise auf ein intrahepatisches Rezidiv manifestierte, könnte bei initialer R2-Resektion und V1-Stadium im Leberexplantat nach OLTX ein ähnlicher Mechanismus zugrunde liegen (Leberlebendspende). Leider ist diese späte Manifestation von Metastasen auch von anderen Malignomen wie z.B. dem Mamma-Karzinom bekannt, ohne bisher jedoch in diesen Fällen die speziellen molekularen Genesen zu kennen bzw. vorhersagen zu können. Li et al. konnten 2010 darüber hinaus keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rezidiv-Zeitpunkt und Rezidiv-Lokalisation feststellen. Für das Überleben der Patienten scheint sich demgegenüber in unserem Kollektiv eine Mehr-Organ-Manifestation des HCC-Rezidivs negativ auszuwirken, da von den vier verstorbenen Patienten in der Rezidivgruppe drei eine multifokale Metastasierung in Bezug

auf Organsysteme aufwiesen und innerhalb weniger Monate nach Diagnose des Rezidivs verstarben. Die Angaben zur Häufigkeit von Mehr-Organ-Manifestationen der Rezidive in der Literatur schwanken hierbei von z.B. 38 % bei Li et al., 2010 bis z.B. 70 % bei Chok et al. 2011, der Einfluss auf das Überleben der Patienten entsprechend ebenfalls. Offensichtlich und vorhersehbar ist hierbei der Vorteil eines Rezidivs, das auf ein Organ beschränkt ist, denn dieses kann operativ entsprechend erfolgreicher saniert werden als ein kombiniertes Rezidiv. Dies zeigen auch die entsprechend längeren Überlebenszeiten unserer betroffenen Studienpatienten.

Die Frage der Unterscheidung zwischen intrahepatischem „Lokalrezidiv“ durch potentiell zirkulierende Tumorzellen verbunden mit einer Neuansiedlung in der Transplantatleber und im Gegensatz dazu „de novo“-HCCs bleibt weiterhin offen. Im vorliegenden untersuchten Studienkollektiv trat lediglich bei einem Patienten ein isoliertes intrahepatisches Rezidiv auf, drei Patienten zeigten simultane intra- und extrahepatische Rezidive.

Die Rezidivrate nach OLTX in Bonn liegt mit 30 % fast doppelt so hoch wie einige veröffentlichte Raten (s.o.), jedoch zeigen sich auch teils Raten mit bis zu 55 % (Li et al., 2010), sodass hier keine verwertbare Aussage zur Validität getroffen werden kann.

5.3 Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben und das Auftreten von Rezidiven

In der vorliegenden Studie von Lebertransplantationen bei Patienten mit HCC bei einer Beobachtungszeit von elf Jahren wurden verschiedene Faktoren im Hinblick auf einen möglichen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit der Tumore nach Transplantation untersucht.

Wie in der Aufgabenstellung beschrieben wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen verschiedene Variablen ausgewertet und in unterschiedlichem Maße mit erhöhten Rezidivrisiken in Verbindung gebracht. Tumore, die außerhalb der Milan- bzw. Up-to-seven-Kriterien lagen, ein histologisches V1-Stadium oder eine schlechte Differenzierung der Tumorzellen (G3) aufwiesen, konnten in der Literatur einzeln oder in Kombination als Ri-

sikofaktoren für eine erhöhte Rezidivhäufigkeit identifiziert werden (Cescon et al., 2010; Li et al., 2010; Nissen et al., 2011; Toso et al., 2013).

5.3.1 Untersuchte Faktoren ohne statistische Relevanz zur Rezidivhäufigkeit

Innerhalb des vorliegend untersuchten Studienkollektivs konnte statistisch für das T-Stadium keine Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Histologisch ließ sich jedoch entgegen den allgemein veröffentlichten Daten nur ein geringer Anteil an höhergradigen Tumorstadien feststellen (vgl. 4.1, Tab. 3, T3=11 %, T4=0 %), sodass sich in der vorliegenden Studie eine potentielle Abhängigkeit bei T3- und T4-Tumoren aufgrund der Primärdaten nicht zeigen konnte.

Einen positiven Einfluss auf das Rezidiv-Risiko konnten Cucchetti et al., 2011 aus Italien für ein erfolgreiches Down-Staging vor einer Lebertransplantation nachweisen.

Im vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich dessen ungeachtet die alleinige Durchführung einer Bridging-Therapie ohne Beurteilung des Behandlungsergebnisses gegenüber einer fehlenden Bridging-Therapie als nicht relevanter Prognosefaktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit. Bei fehlenden bildmorphologischen Vergleichen vor- und nach Therapiebeginn konnte jedoch auch keine spezifische Auswertung hinsichtlich des Therapieergebnisses erfolgen, und damit keine Äquivalenz zu Cucchetti hergestellt werden.

In Bezug auf die Milan-Kriterien als Einteilung der HCCs nach Herdzahl und -größe fand sich parallel zur Differenzierung des Kollektivs nach Herdzahl in einen bzw. mehr als einen Tumorherd statistisch keine Abhängigkeit in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven. Da sich am Explantat im vorliegenden Kollektiv bei lediglich 56 % der Studienteilnehmer (n=14) eine Erfüllung der Milan-Kriterien feststellen ließ und dies im internationalen Vergleich zu etwa zwei Drittel bei Li et al., 2010 oder gut 80 % bei Cescon et al., 2010 eine deutlich geringere Patientenzahl darstellt, scheint die Diskreminierung aufgrund des Stichprobenumfangs und der Stadienverteilung im untersuchten Kollektiv statistisch nicht möglich zu sein (vgl. hierzu auch 4.1 und 4.4.6).

5.3.2 Untersuchte Faktoren mit Tendenz zum erhöhten Risiko für ein Rezidiv

Wie eingangs beschrieben konnte ein schlechteres Grading mit einer erhöhten Rate an Rezidiven und einem geringeren Überleben bereits identifiziert werden. Dies zeigt sich in unserem Kollektiv eher indirekt, da in unserer Rezidivgruppe kein Patient ein reines G1-Stadium aufwies. Da ein G3-Stadium in unserem Gesamtkollektiv jedoch vollständig fehlte, weist der resultierende p-Wert von 0,077 in Kombination mit einer hohen OR von über 36 auf einen zu geringen Stichprobenumfang über die verschiedenen Grading-Stufen hinweg hin. Eine schlechtere Differenzierung führt wahrscheinlich zu einem geringeren Überleben, statistisch ist die Populationsgröße jedoch zu klein, um diesen Unterschied signifikant festzustellen.

Ähnlich verhält es sich, untersucht man das Studienkollektiv hinsichtlich einer Abhängigkeit des Überlebens der Rezidivgruppe und der Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung der UCSF-Kriterien (zur Def. vgl. 2.3).

5.3.3 Untersuchte Faktoren mit statistisch erhöhtem Risiko für ein Rezidiv

Grundsätzlich ließ sich im Kollektiv nach der streng gefassten histologischen Einteilung der jeweiligen Gefäßinvasion zunächst lediglich in Parallelität zu 5.3.2 eine Tendenz für ein geringeres Überleben bei Vorliegen einer Gefäßinvasion feststellen ($p=0,076$). Bei Hinzunahme des Patienten mit vorhandener L1-Situation jedoch sinkt der p-Wert auf 0,046, sodass sich ein schlechteres Überleben in Übereinstimmung mit veröffentlichten Daten bereits nach einem Jahr feststellen lässt (1-JÜR=78 % vs. 100 %).

Auch Lim et al. stellten 2011 fest, dass das Vorliegen einer mikrovaskulären Tumoringression einen besseren Prognosefaktor für das Überleben und die Rezidivhäufigkeit darstellt als die alleinige Betrachtung der Milan-Kriterien, allerdings wurden hierbei ausschließlich Patienten mit chirurgischer Resektion, nicht nach OLTX, untersucht.

Erweitert man die statistische Auswertung analog zu D'Amico et al. aus 2009 bei Betrachtung von Herdfläche und Herdzahl in Bezug auf die Erfüllung und Nicht-Erfüllung der Up-to-seven-Kriterien, so zeigt sich jetzt auch in unserer relativ kleinen Stichprobe ein schlechteres Überleben im Kollektiv der transplantierten Patienten mit HCC außer-

halb dieser Kriterien. Teilt man das Kollektiv in zwei Gruppen kleiner und größer fünf Tumorerde, zeigt sich ebenfalls eine höhere Rezidivrate mit steigender Herdzahl.

In Anlehnung an Auswertungen des Überlebens und der Rezidivhäufigkeit anhand des Tumolvolumens in den explantierten Organen (Macaron et al., 2010; Shi et al., 2011) erfolgte ebenfalls eine statistische Auswertung singular nach der Herdfläche, wobei sich bei Erhöhung der Tumorfläche pro cm² eine Risikoerhöhung um 2 % ergab. Ein Vergleich der Überlebenswerte für die 1-, 3-, und 5-JÜR in der Literatur mit der vorliegenden Studie erschien leider aufgrund der statistisch differierenden Methoden nicht sinnvoll, wobei die Aussage einer höheren Rezidivrate mit steigendem Herdvolumen bzw. steigender Herdfläche Analogien zulässt.

5.4 Was bleibt zu tun? Resultierende Fragestellungen.

Aus den diskutierten Ergebnissen dieser Studie und den bereits veröffentlichten Daten bzgl. der Risikofaktoren und Vorhersageparameter für ein HCC-Rezidiv nach Lebertransplantation ist festzustellen, dass es noch vieler weiterer Beobachtungen im Langzeitverlauf der transplantierten Patienten mit initialem HCC bedarf, die jedoch bei weiter steigender Organknappheit sicher nicht unkritisch zu erfolgen haben. Eurotransplant wird wie auch alle weiteren internationalen Transplantationsorganisationen ständig bemüht sein, die Allokationssysteme der Organe sowohl ethisch als auch wissenschaftlich und juristisch transparent zu definieren und umzusetzen. Jedes Modell wird jedoch vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen in Abhängigkeit der festgesetzten Parameter bestimmte Patienten bevorzugen, andere Patienten benachteiligen. Es wird sich zeigen, inwieweit der matchMELD für HCC-Patienten langfristig weiter umsetzbar und sinnvoll bleibt, oder ob die Indikation zur Aufnahme auf die Warteliste in Abhängigkeit von Herdzahl und Tumorausmaß bzw. steigendem Rezidivrisikoprofil doch zurückhaltender gestellt werden muss.

Aufgrund der offensichtlichen Häufigkeit und dem schlechteren Outcome insbesondere von früh auftretenden Rezidiven innerhalb der ersten zwei Jahre nach OLTX ist zu überlegen, eine abweichende Tumornachsorge in Form von engerer bildmorphologischer

Überwachung auch kleiner drei Monate von Patienten mit schlechter Differenzierung, V1-Stadium oder mehreren Tumorherden zu praktizieren. In begründeten Einzelfällen geschieht dies in unserem Zentrum bereits. Ein anderer Ansatzpunkt lehnt sich an die Erkenntnis, dass der Einsatz von mTOR-Inhibitoren im Portfolio der Immunsuppression von OLTX-Patienten mit HCC eine wahrscheinlich protektive Wirkung insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit hohem Rezidivrisiko zeigt (Schnitzbauer et al., 2010; Vivarelli et al., 2010). Auch dieser Weg wird in unserem Zentrum patientenindividuell eingeschlagen.

6. Zusammenfassung

Seit Einführung des MELD-Systems zur Organallokation von Lebertransplantationen im Dezember 2006 stieg die jährliche transplantierte Anzahl der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Bonn von etwa 8 % auf 23 % an. Vor dem Hintergrund von Organknappheit und erhöhtem Spenderalter gewinnt daher die Evaluation der Erfolgsaussichten im Hinblick auf das Rezidivrisiko mit potentiell Tod bei maligner Grunderkrankung zunehmend an Bedeutung. International wurde insbesondere das Vorliegen einer Gefäßinvasion als möglicher Faktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko eruiert. In dieser Studie wurden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit dem Auftreten von HCC-Rezidiven nach Lebertransplantation untersucht.

Von 2001 bis 2010 wurden 203 Patienten in Bonn einer Lebertransplantation unterzogen. 28 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (13,7 %). Bis zum Zeitpunkt der MELD-Einführung wurden neun Patienten mit HCC transplantiert (32 %), nach der Einführung 19 (68 %). Während der Nachsorgezeit von 2001 bis 2011 verstarben sieben Patienten (25 %), vier von ihnen infolge eines HCC-Rezidivs. Insgesamt traten acht Rezidive auf (29 %).

Das Rezidivrisiko zeigte sich nach Analyse bei Vorliegen von mehr als fünf Tumorherden ($p=0,001$), bei Überschreitung der Up-to-seven-Kriterien ($p=0,034$), mit steigender Tumorherdfläche ($p=0,007$) und Vorhandensein einer Gefäßinvasion ($p=0,046$) signifikant erhöht. Kein Einfluss auf das Rezidivrisiko fand sich in der Auswertung des T-Stadiums ($p=0,193$), der Art der präoperativen Therapie ($p=0,91$) und der Überschreitung der Milan-Kriterien ($p=0,359$). Ein schlechteres Grading ($p=0,077$) und das Überschreiten der UCSF-Kriterien (0,086) legten eine Tendenz zur Erhöhung des Rezidivrisikos nahe. Da sich die jeweiligen p-Werte der resultierenden OR als nicht signifikant erwiesen, ist ein Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko wahrscheinlich vorhanden, der Stichprobenumfang ist jedoch zu klein, um den Effekt signifikant darzustellen. Drei von vier Patienten mit einem frühen Rezidiv verstarben innerhalb eines Jahres nach selbiger Diagnose. Trotz des geringen Stichprobenumfangs konnten wesentliche Faktoren, die die HCC-Rezidivwahrscheinlichkeit nach OTLX erhöhen, in Analogie zu bereits veröffentlichten Daten identifiziert werden.

Die bildmorphologische Nachsorge sollte in den ersten beiden Jahren nach OLTX in engen Abständen erfolgen, im Einzelfall durchaus auch in weniger als drei Monaten.

7. Literaturverzeichnis

de Ataide EC, Garcia M, Mattosinho TJ, Almeida JR, Escanhoela CA, Boin IF. Predicting survival after liver transplantation using up-to-seven criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2012; 44: 2438-2440

D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio MJ, Schiano T, Cillo U. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl* 2009; 15: 1278-1287

Bartlett A, Heaton N. Hepatocellular carcinoma: defining the place of surgery in an era of organ shortage. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4445-4453

Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais F. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1980; 286: 533-535

Breuhahn K, Baeuerle PA, Peters M, Prang N, Töx U, Köhne-Volland R, Dries V, Schirmacher P, Leo E. Expression of epithelial cellular adhesion molecule (Ep-CAM) in chronic (necro-) inflammatory liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 44: 50-56

Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A-241 / B-225 / C-225

Burri E, Steuerwald M, Cathomas G, Mentha G, Majno P, Rubbia-Brandt L, Meier R. Hepatocellular carcinoma in a liver-cell adenoma within a non-cirrhotic liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 437-441

Calmus Y. Immunosuppression after liver transplantation. *Presse Med.* 2009; 38: 1307-1313

Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, Bisceglia M. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 295-299

Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D'Errico-Grigioni A, Dazzi A, Di Gioia P, Lauro A, Pinna AD. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant* 2010; 2010: 904152

Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Chan AC, Fan ST, Lo CM. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Surg* 2011, 35: 2058-2062

Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, Lainé F, Meunier B, Deugnier Y, Boudjema K. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008; 86: 1068-1076

Cuchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, Morelli CM, Ravaioli M, Pinna DA. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011; 17: 1344-1354

Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Sulpice L, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouilleres O, Cherqui D, Duvoux C. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761-1769

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Z Gastroenterol 1999; 37: 353-365

Deutsche Krebsgesellschaft, 2011: Definition Leberkrebs.

http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_leberkrebs_definition_108027.html (13.4.2011)

Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2011: Geschichte der Organtransplantation.

http://www.dso.de/transplantation/geschichte/main_idx.html (11.08.2011)

Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DS, Lassman C, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. Ann Surg 2007; 246: 502-509

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer, 1954; 7: 462-503

EI-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007; 132: 2557-2576

EI-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134: 1752-1763

Eurotransplant, 2007: Annual Reports: Foreword.

http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2007.pdf (11.08.2011)

Eurotransplant, 2010: Annual Reports.

http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2010.pdf (11.08.2011)

Eurotransplant, 2011: Annual Reports.

http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf (11.08.2011)

Eurotransplant, 2013: Eurotransplant region.

http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=et_region (15.05.2013)

Evert M, Dombrowski F. Hepatozelluläre Karzinome in der nicht-zirrhatischen Leber. *Der Pathologe* 2008; 29: 47-52

Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006; 6: 1416–1421

Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105

Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg* 2011; 98: 1201-1208

Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, Margreiter R, Vogel W. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557–563

Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 495-500

Hamilton SR, Aaltonen LA Hrsg. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000
Hirner A, Weise K, Hrsg. Chirurgie Schnitt für Schnitt. Stuttgart: Thieme, 2004: 518-519
HCC, 524 OLTX

Hoffmann K, Büchler W, Schemmer P. Chirurgische Behandlungsstrategien des hepatozellulären Karzinoms (HCC). *Hepatitis & more* 2009; 1: 22-25

Ishii H, Okada S, Okusaka T, Yoshimori M, Nakasuka H, Shimada K, Yamasaki S, Nakanishi Y, Sakamoto M. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1998; 82: 1638-1642

Lai Q, Merli M, Ginanni Corradini S, Mennini G, Gentili F, Molinaro A, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Novelli G, Berloco PB, Rossi M. Predictive factors of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation Proc* 2009; 41: 1306-1309

Land W, Breitner B, Gschnitzer F, Kern E, Hrsg. *Chirurgische Operationslehre, Band XII: Transplantationschirurgie*. München: Urban & Schwarzenberg, 1996: 111-114

Li C, Wen TF, Liao ZX, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wang WT, Xu MQ, Yang JY, Wei YG. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: recurrence characteristics and risk factors. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 567-570

Lim KC, Chow PK, Allen JC, Chia GS, Lim M, Cheow PC, Chung AY, Ooi LL, Tan SB. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria. *Ann Surg* 2011; 254: 108-113

Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-1577

Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67

Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clínic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: 115-120

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390

Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, Durazo F, Saab S, Han S, Finn R, Hiatt JR, Busuttil RW. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137

Macaron C, Hanouneh IA, Lopez R, Aucejo F, Zein NN. Total tumor volume predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria. *Transplant Proc* 2010; 42: 4585-4592

Margarit C, Escartín A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1242-1251

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699

Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43

Medizinische Hochschule Hannover, 2011: Lebertransplantation: Operative Technik und postoperative Behandlung. <http://www.mh-hannover.de/lebertransplantation.html#c1645> (12.12.2011)

Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411-419

Moonka D, Castillo E, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Pelletier S. Impact of Model for End-Stage Liver Disease on patient survival and disease-free survival in patients receiving liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 216-218

Nissen NN, Menon V, Bresee C, Tran TT, Annamalai A, Poordad F, Fair JH, Klein AS, Boland B, Colquhoun SD. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 626-632

Quante M, Benckert C, Thielen A, Uhlmann D, Bartels M, Jonas S. Aktuelle Aspekte in der Lebertransplantation – Auswirkungen und Erfahrungen zwei Jahre nach Einführung des MELD-Scores. *Thieme Current Congress 2009; 18. Jahrestagung der DTG e.V.:* 6

Riede UN, Schaefer HE, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart: Thieme, 1995: 774-777

Rizell M, Andersson M, Cahlin C, Hafström L, Olausson M, Lindnér P. Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. *Int J Clin Oncol* 2008 Feb; 13: 66-70

Schacherer D, Schlottmann K. Diagnostik und Staging des HCC. *Hepatitis & more* 2009; 12-15

Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „Incentives“ für Transplantationszentren. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 30-38

Schnitzbauer A, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, de Jong KP, Duvoux C, Kneteman NM, Adam R, Bechstein WO, Becker T, Beckebaum S, Chazouillères O, Cillo U, Colledan M, Fändrich F, Gugenheim J, Hauss JP, Heise M, Hidalgo E, Jamieson N, Königsrainer A, Lamby PE, Lerut JP, Mäkisalo H, Margreiter R, Mazzaferro V, Mutzbauer I, Otto G, Pageaux GP, Pinna AD, Pirenne J, Rizell M, Rossi G, Rostaing L, Roy A, Turrion VS, Schmidt J, Troisi RI, van Hoek B, Valente U, Wolf P, Wolters H, Mirza DF, Scholz T, Steininger R, Soderdahl G, Strasser SI, Jauch KW, Neuhaus P, Schlitt HJ, Geissler EK. 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: 190

Schnitzbauer A, Schlitt H, Geissler E. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A gap between basic science and clinical evidence. *Transplantation* 2011; 91: 1173-1176

Schrem H, Bektas B, Reichert B, Klempnauer J. Primäre maligne Lebertumoren. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2011; 3: 191-210

Shi XJ, Jin X, Wang MQ, Wei LX, Ye HY, Liang YR, Luo Y, Dong JH. Outcomes of loco-regional therapy for down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 143-150

Stättner S, Karner J, 2011: Management des Hepatozellulären Karzinoms (HCC).

http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/Hepatozellulaeres-karzinom/kap_03.html

(11.07.2011)

http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/Hepatozellulaeres-karzinom/kap_04.html

(11.07.2011)

http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/Hepatozellulaeres-karzinom/kap_05.html

(11.07.2011)

Steurer W. Immunsuppression nach Lebertransplantation – Eine Balance zwischen Effizienz und Toxizität. *Hepatitis & more* 2007; 2: 24-26

Tannapfel A, Busse C, Weinans L, Benicke M, Katalinic A, Geissler F, Hauss J, Wittekind C. INK4a-ARF alterations and p53 mutations in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001; 20: 7104-7109

Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, Giostra E, Berney T, Morel P, Mentha G, Kneteman NM. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 342-347

Tsoufas G, Kawai T, Elias N, Ko SC, Agorastou P, Cosimi AB, Hertl M. Long-term experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2011; 46: 249-256

Valls C, Cos M, Figueras J, Andía E, Ramos E, Sánchez A, Serrano T, Torras J. Pre-transplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. *AJR* 2004; 182: 1011-1017

Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, Grazi GL, Pinna AD. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010; 89: 227-231

Weismüller TJ, Pischke S, Becker T, Manns MP, Strassburg CP. Einfluss des Allokationssystems auf das 3-Monatsüberleben nach Lebertransplantation: erste Erfahrungen nach Einführung der MELD-basierten Organallokation. *Transplantationsmedizin* 2008; Supplement I: 24-25

Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multizentrische Evaluation prognostischer Parameter nach Einführung der MELD-basierten Organallokation in der Lebertransplantation – MEMOSALT-Studie. *Transpl Int* 2011; 24: 91-99

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, United Network for Organ Sharing. Liver Disease Severity Score Committee: The model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96

Wittekind C, Meyer J, Hrsg. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010: 104-106

Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403

Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587-2596

Zachoval R, Guba M. Lebertransplantation – Indikationen und Warteliste. *Hepatitis & more* 2011; 1: 56-57