

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die Herausforderung im Staging und der Behandlung eines Hepatozellulären Karzinoms vor einer Lebertransplantation

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Judith Finsterbusch, geb. Hacker
aus Schwerin

Kiel (2016)

Promotion nach neuer Promotionsordnung

"Die Herausforderung im Staging und der Behandlung eines Hepatozellulären Karzinoms vor einer Lebertransplantation"

Kiel 2016

Umlauf-Nr. 2997

Name: Judith Finsterbusch geb. Hacker

Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie UKSH Kiel

Judith.finsterbusch@gmx.de

Referent: Prof. Dr. med. Felix Braun

Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie UKSH Kiel

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med, Mark Ellrichmann,

Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin, UKSH Kiel

Mündliche Prüfung am 05. Oktober 2017 in Kiel bei Prof. Dr. med. Jürgen Klomp

Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie UKSH Kiel

bestanden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Hepatozelluläres Karzinom	3
1.2	Lebertransplantation bei HCC	13
1.2.1	Richtlinien der Bundesärztekammer	13
1.2.2	Milan-Kriterien	13
1.2.3	Kriterien der University of California San Francisco (UCSF)	14
1.3	Organisationsstrukturen und Ablauf der Transplantation	14
1.3.1	Deutsche Stiftung Organtransplantation	14
1.3.2	Eurotransplant	15
1.3.3	Transplantationszentren	15
1.3.4	Ablauf einer Lebertransplantation und die Nachbeobachtung	15
1.4	Aufgabenstellung und Ziel dieser Arbeit	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Patientenkollektiv	17
2.1.1	Einschlusskriterien	17
2.1.2	Beobachtungszeitraum	17
2.1.3	Einteilung der beobachteten Patientengruppen	17
2.2	Downstaging und Bridging-Therapie	18
2.3	Studienparameter	21
2.3.1	Radiologische Befunde	21
2.3.2	Pathohistologische Befunde	21
2.3.3	RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens	21
2.3.4	Vergleichende Untersuchungen zu den Milan- und den UCSF-Kriterien	23
2.4	Organangebote	24
2.5	Typ der Transplantation	26
2.6	Beobachtungszeit nach der Transplantation	28
2.7	Datenerhebung	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Zahlen und Fakten der Patienten	29
3.2	Tumordiagnostik	34
3.3	Bridging-Therapie	36
3.4	Transplantierte Organe	39
3.5	MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation	41
3.6	Pathohistologische Auswertung	41
3.7	Vergleichende Untersuchungen zu den Milan- und den UCSF-Kriterien	43

3.8	Beobachtungen nach der Lebertransplantation	46
3.8.1	Perioperative Mortalität	46
3.8.2	Einfluss von tumorassoziierten Faktoren auf das Überleben	47
3.8.3	Einfluss von transplantationsassoziierten Faktoren auf das Überleben	55
3.8.4	Re-Transplantationen	56
4	Diskussion	57
4.1	Eigenschaften der Patienten mit einer Lebertransplantation aufgrund eines Hepatozelluläres Karzinom (HCC) am UKSH-Kiel	57
4.2	Präoperative Diagnostik	58
4.2.1	MELD-Score-Ära	58
4.2.2	Radiologische Diagnostik	59
4.3	Aufweitung der Milan-Kriterien	63
4.3.1	Vorschläge zu erweiterten Kriterien	63
4.3.2	Überleben nach einer Transplantation	66
4.4	Organallokation und Wartezeit	68
4.5	Ausblick	69
4.6	Kritik der eigenen Methoden	69
5	Zusammenfassung	70
	Abkürzungsverzeichnis	72
	Abbildungsverzeichnis	73
	Tabellenverzeichnis	75
	Literatur- und Quellenverzeichnis	77

1 Einleitung

1.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das Hepatozelluläre Karzinom **HCC** (engl. hepatocellular carcinoma) als ein primärer Leberkrebs gehört zu den seltenen Krebserkrankungen in Deutschland. Pro Jahr erkranken geschätzt 2–4 von 100.000 Einwohnern daran, Männer dreimal so häufig wie Frauen [13]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 8.400 Menschen an **HCC**, das betrifft 6.000 Männer und 2.400 Frauen (Deutsche Krebsgesellschaft, Stand 2013) .

In Hochrisikogebieten wie Afrika oder Asien liegt die Inzidenz bei 20–150 von 100.000 Einwohnern [13].

Risikofaktoren

Die entscheidenden Risikofaktoren für die Entstehung eines **HCC** sind [1] [13] [14] :

- chronische Hepatitis B oder C (als größte Risikofaktoren)
- Leberzirrhose
- mit Schimmelpilz verseuchte Nahrungsmittel (Aflatoxine)
- Stoffwechselstörungen wie Hämochromatose, Tyrosinämie, Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Rauchen, Alkohol, Nichtalkoholische Steatohepatitis (= NASH), anabole Steroide
- molekulargenetische Veränderungen.

Leberzirrhose als Hochrisiko

Die Leberzirrhose ist als Präkanzerose des **HCC** anzusehen. Zugleich kann sie als Komplikation betrachtet werden: die diagnostische Tumorerkennung und dessen Therapie gestalten sich schwieriger als in einer nicht-zirrhatischen Leber. Deshalb ist das Stadium der Leberzirrhose entscheidend mit zu beachten [13]. Zu einer Hochrisikogruppe zählen laut der European Association for the Study of the Liver (**EASL**) [1]

Hochrisikopatienten zur sorgfältigen Überwachung
1. Patienten mit Leberzirrhose Stadium Child A oder B
2. Patienten mit Leberzirrhose Stadium Child C, die zur L-Tx gelistet sind
3. Patienten mit Hepatitis-B-Infektion mit aktiver Hepatitis oder HCC in der Familie
4. Patienten mit chronischer Hepatitis-C und fortgeschrittener Leberfibrose

Tabelle 1: Hochrisikopatienten mit Leberzirrhose zur sorgfältigen Beobachtung

Patienten aus diesem Hochrisikoprofil sollten regelmäßig mittels Blutuntersuchung und bildgebenden Verfahren überwacht werden, um die Entwicklung einer Raumforderung innerhalb der

vorerkrankten Leber zeitnah zu entdecken. Durch erfahrenes Personal sollte alle sechs Monate eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Bei bekannten Knoten bis 1 cm Größe in der Leber eines Patienten oder nach erfolgter Resektion eines Herdes bzw. lokaler Therapien verkürzt sich dieser Zeitraum auf 3–4 Monate [1].

MELD-Score

Um eine Abschätzung der Mortalität von Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium erstellen zu können, ist der MELD-Score (Model of Endstage of Liver Disease) eingeführt worden. Mit einem Algorithmus der United Network for Organ Sharing (UNOS) wird der MELD-Score aus Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und dem International Normalized Ratio (INR) berechnet und alle drei Monate kontrolliert. Liegt der MELD bei 6 (leichte Erkrankung) kann man von einer 3-Monatsmortalität von 1 % ausgehen. Bei einem MELD von 40 (schwere Erkrankung) liegt die 3-Monatsmortalität bei 98 % [3].

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
6	1 %
10	2 %
15	5 %
20	11 %
22	15 %
24	21 %
26	28 %
27	32 %
28	37 %
29	43 %
30	49 %
31	55 %
32	61 %
33	68 %
35	80 %
36	85 %
37	90 %
38	93 %
39	96 %
40	98 %

Tabelle 2: MELD-Äquivalente zur 3-Monatsmortalität bei Patienten mit Leberzirrhose [3]

Initial diente der MELD-Score für die Berechnung der Überlebenschance von Patienten mit Leberzirrhose, die einen transjugulären, intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) implantiert bekommen sollten. Als verschiedene Modelle zur Einschätzung von Lebererkrankungen analysiert wurden, schien das MELD-Score-System am zuverlässigsten [6].

Außerdem repräsentiert der MELD-Score die Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Mit diesem Wert kann eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit getroffen werden, dass der Patient im Endstadium der Lebererkrankung bzw. mit einer chronischen Lebererkrankung innerhalb der nächsten drei Monate verstirbt.

Neben dem genannten MELD-Score gibt es zusätzlich den matchMELD-Score für Patienten mit einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien (gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer, s.u.) sowie den PELD-Score, der für pädiatrische Patienten angewandt wird. Das Sterblichkeitsrisiko eines Patienten steigt mit zunehmendem MELD-, matchMELD- oder PELD-Score. Hinzu kommen Patienten mit einer kombinierten Transplantation (außer Nierentransplantationen), deren Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu den Patienten des MELD-Score-Systems erhöht ist. Das höchste Sterblichkeitsrisiko weisen jedoch Patienten der Kategorie High-Urgent (HU) auf. Sie werden als Notfall klassifiziert und nach einer gesonderten Meldung bei Eurotransplant bevorzugt transplantiert, um die akute Lebensgefahr abzuwenden. Diese Einteilung der verschiedenen Dringlichkeitsgruppen bezüglich der Organzuteilung über Eurotransplant ist in Abbildung 3 dargestellt.

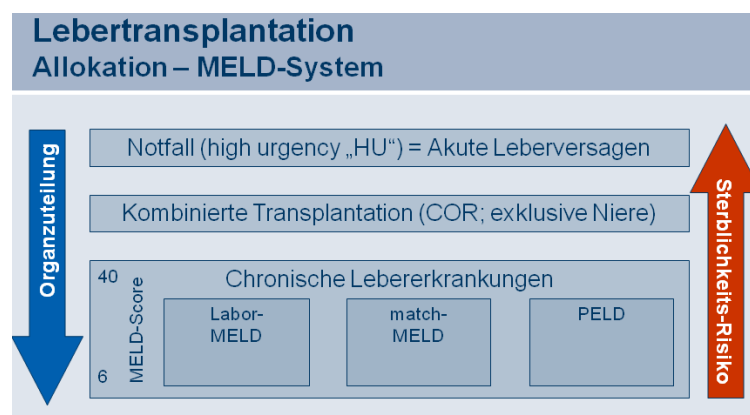


Tabelle 3: Zusammenhang zwischen MELD-System und Dringlichkeit einer Transplantation [3]

Der MELD-Score wird aus den Laborwerten von Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und Prothrombinzeit (INR) als labMELD berechnet.

$$MELD - Score = 10 * \left(0,957 * \ln(Kreatinin \text{ mg/dl}) + 0,378 * \ln(Bilirubin \text{ mg/dl}) + 1,12 * \ln(INR) + 0,643 \right)$$

Für einige Patienten ist dieser Wert jedoch nicht aussagekräftig genug, um die Dringlichkeit der Transplantation anzuzeigen. In solchen Fällen kann ein matchMELD über die Standard-Exception-Kriterien gemäß der Richtlinien der Bundesärztekammer [3] beantragt werden. (Tabelle 4). Voraussetzung dafür ist ein Tumor zwischen 2 und 5 cm bzw. bis zu 3 Tumore kleiner als 3 cm Größe und keine extrahepatische Manifestation oder makrovaskuläres invasives Wachstum innerhalb der Leber (entsprechend den Milan-Kriterien). Kim et al. [18] sehen eine signifikante Interaktion zwischen dem MELD-Score und dem Serum-Natriumwert eines Patienten: bei Patienten mit niedrigem MELD-Score war der Natriumwert erhöht. Diese Arbeitsgruppe meint, eine Ermittlung der Dringlichkeit über den MELD-Score und den Natriumwert (MELDNa-Score) würde

zu mehr Transplantationen führen und das Ausscheiden von der Warteliste durch den Tod eines Patienten verhindern.

Darüber hinaus hat diese Arbeitsgruppe festgestellt, dass der Natriumwert zusätzlich zum MELD-Score eine prognostische Bedeutung bei Patienten mit Leberzirrhose hat. Beispielsweise sei eine Hyponatriämie mit dem hepatorenenalen Syndrom, Aszitis und dem Tod aufgrund der Lebererkrankung assoziiert [18].

Erkrankung	Kriterien	Initialer matchMELD - entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von:	Höherstufung des matchMELD in 3-Monats-Schritten - entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität von:
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	<p><i>matchMELD-Kriterien:</i> Patient hat einen Tumor zwischen 2 und 5 cm bzw. bis zu 3 Tumoren kleiner als 3 cm Größe, ist frei von extrahepatischen Metastasen und makrovaskulär invasivem Wachstum (entsprechend den „Mailand-Kriterien“).</p> <p>Diagnose des HCC: 1. Durch Biopsie <i>oder</i> 2. AFP > 400 ng/ml und ein positiver Befund mit Hypervaskularisation mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens (Spiral-CT, MRT, Angiographie) <i>oder</i> 3. zwei positive Befunde mit Hypervaskularisation mit Hilfe zweier verschiedener bildgebender Verfahren (Spiral-CT, MRT, Angiographie). Zwei verschiedene Techniken müssen verwendet worden sein.</p> <p>Zusätzlich: 1. Patienten müssen (auch) zum Zeitpunkt der Höherstufung in 3-Monats-Schritten die Mailand-Kriterien erfüllen. 2. Patienten, die im Verlauf nachweisbar die o. g. matchMELD-Kriterien aufwiesen, jedoch zum Zeitpunkt der Anfrage durch Behandlung nur noch eine Läsion < 2 cm oder keine Läsion mehr aufweisen, erfüllen ebenfalls die matchMELD-Kriterien für das hepatozelluläre Karzinom (HCC).</p> <p>Besteht bei einem Patienten ein HCC mit Läsionen, die nicht durchgehend (sondern z. B. erst durch Downstaging) die Mailand-Kriterien erfüllen, sind auch die Standardkriterien nicht erfüllt.</p>	15 %	+10 %

Tabelle 4: Maßgebliche Kriterien für die Vergabe eines matchMELD bei der Organvermittlung bei Lebertransplantationen [3]

Die Diagnose eines HCC

Um einen HCC-Herd innerhalb einer zirrhotischen Leber zu diagnostizieren, werden bildgebende Verfahren als nicht-invasive Methoden eingesetzt.

Nach den European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinien werden Knoten zwischen 1-2 cm als HCC betrachtet, wenn sie durch zwei verschiedene radiologische Untersuchungen festgestellt worden sind [28]. Dabei stellen die Computertomographie (CT)-Untersuchung und die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) die hauptsächlich bildgebenden Verfahren dar. HCC-Kennzeichen seien typischerweise hypervaskularisierte Herde in der arteriellen Phase mit einem Wash-out in der portalvenösen Phase oder in der verspäteten Phase. Eine kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung und Angiographien sind als Diagnostikum umstritten. Diese Untersuchungen unterliegen laut Clavien in ihrer Genauigkeit deutlich im Vergleich zu den Ergebnissen einer CT- oder MRT-Diagnostik [1] [5].

Ein ideales Stagingssystem umfasst die Feststellung des Tumorstadiums, der Leberfunktion und des Allgemeinzustandes eines Patienten. Um ein extrahepatisches Staging anzufertigen, werden ein CT des Thorax, ein CT oder MRT vom Abdomen und vom Becken vorgeschlagen [5], damit mögliche Metastasen entdeckt [27] und eine präoperative Therapie individuell geplant werden können [5].

Clavien et al. sehen bei der heutigen hochqualitativen dynamischen CT und MRT Techniken die Biopsie eines Knotens innerhalb einer zirrhotischen Leber als nicht unbedingt erforderlich an, wenn dieser nicht größer als 1 cm ist. Die Spezifität einer Leberbiopsie liege zwar bei nahe 100 Prozent, doch die Sensitivität ist stark abhängig von der Lokalisation, der Größe eines Herdes und der Größe der genutzten Biopsienadel. Als klinisch relevant sieht diese Arbeitsgruppe eine positive Biopsie zur Diagnostik eines HCC an. Es bliebe jedoch eine wenig sinnvolle Untersuchung bei einem negativen Ergebnis einer solchen Biopsie. Des Weiteren verbleibt das Risiko einer Streuung von Tumorzellen durch diesen Eingriff [5].

Das Alpha-Feto-Protein (AFP) ist als Blutwert der meist untersuchte Biomarker für HCC weltweit. Es ist bekannt, dass persistierende erhöhte Werte des AFP einen Risikofaktor in der Entwicklung dieses Tumors darstellen. Laut EASL eignet sich der AFP-Wert jedoch nur für die Diagnose. Besonders in der Kombination mit der Sonographie stellen erhöhte AFP-Werte eine zusätzliche Entdeckungsmöglichkeit für HCC in 6-8 % der Fälle dar, die zuvor durch die Bildgebung nicht sicher als solches erkannt worden sind.

Der AFP-Wert sei jedoch eher suboptimal in der Beobachtung des HCC, da auch Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Infektionen, oder die Exazerbation von anderen Lebererkrankungen diesen serologischen Marker ansteigen ließen. Außerdem präsentiert sich nur eine kleiner Anteil der HCC-Tumore (10-20 %) im Frühstadium mit einem erhöhtem AFP im Blut. Sollte der AFP-Wert eines Patienten über 200 ng/ml liegen, ist dieser Wert mit einer Sensitivität von 22 % anzusehen. Somit kann eine Erhöhung des AFP nur als unspezifischer, wenn auch sensitiver Marker für HCC gewertet werden [1].

Andere Autoren beziehen eine Veränderung von AFP-Werten im Verlauf der Downstaging-Therapie in die Bewertung des Erfolges dieser Therapiemaßnahmen mit ein. Ein Erfolg ist dann als signifikant zu verzeichnen, wenn ein initialer AFP-Wert von > 1000 ng/ml auf < 500 ng/ml sinkt. Dieser Annahme liegt die Erkenntnis zahlreicher Studien zugrunde, dass ein präoperativer AFP-Wert von > 1000 ng/ml ein starker Prädiktor für das Auftreten eines Rezidives des HCC ist [27]. Alternativ wird aufgrund der Datenlage von Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) vorgeschlagen, dass ein Tumolvolumen von über 115 cm³ und einem AFP-Wert über 400 ng/ml eine Differenzierung von Patienten mit akzeptablen Ergebnissen nach der Transplantation und denen mit einem schlechten Ergebnis ermöglicht [5]. So schlägt die Arbeitsgruppe um ChungMau Lo vor, dass ein erhöhtes AFP als prognostischer Faktor für die Zeit nach einer Lebertransplantation aufgrund von HCC zu werten ist. Somit kann der AFP-Wert eines Patienten dazu dienen, risikoreiche HCC trotz geringem Tumolvolumen und risikoarme HCC trotz großem Tumolvolumen zu identifizieren [21].

Insgesamt ist zu bemerken, dass die jeweiligen Grenzwerte für AFP-Werte eine große Bandbreite aufweisen. Während Pomfret et al. die Grenze bei 500 ng/ml setzen, gilt laut der EASL ein AFP ab 200 ng/ml als auffällig erhöht [1] [27]. Dieser Wert wird von Santi et al. ebenfalls als ausschlaggebend angesehen [30].

In der Auswertung der Daten ist in dieser Arbeit die Entscheidung für die vorgeschlagene Grenze der EASL und Santi et al. von 200 ng/ml für ein erhöhtes AFP gefallen, da diese Arbeiten in dem Jahr 2012 veröffentlicht wurden und somit drei Jahre jünger sind, als die Arbeit von Pomfret et al., die eine höhere Grenze veranschlagen. Somit sind sie als eine höhere Sicherheit angesehen. Die Arbeitsgruppe um Dumitra diskutiert einen Abfall oder einen Anstieg des AFP-Wertes vor einer Transplantation als wesentliches Merkmal der Tumoreigenschaft und als Hinweis auf das tumorfreie Überleben nach der Transplantation [32].

Die TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation beurteilt das Ausmaß des Primärtumors (T), regionäre Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M). Da dieses System die Leberfunktion nicht berücksichtigt, wird es mit der Child-Pugh-Klassifikation, die sowohl den klinischen Status als auch die Leberfunktion beinhaltet, kombiniert. Somit kann eine Prognoseabschätzung angestellt werden [13].

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	multiple Tumore mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumore mit Befall eines größeren Astes der V. porta oder der Vv. Hepaticae
T4	Tumor(e) mit direkter Invasion von Nachbarorganen ausgenommen Gallenblase oder Tumore mit Perforation des viszeralen Peritoneums
N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Zusatzbezeichnungen als Präfixe	
p	postoperative histopathologische Klassifikation
y	Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie

Tabelle 5: TNM-Klassifikation 7.Fassung bei HCC

Barcelona Clinic Liver Cancer

Die Stadieneinteilung der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) aus dem Jahr 1999 ist zur Zeit das einzige System, das eine Prognoseaussicht mit Behandlungsvorschlägen koppelt [5] und bietet die Möglichkeit der Therapieanpassung für jeden Patienten. Dieses System ist von der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver (EASL) empfohlen und wird in zahlreichen Zentren als Staging-System verwendet. Die Einteilung berücksichtigt das Tumorstadium, Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten und tumorassoziierte Symptome [13]. Hierdurch erfolgt die Einteilung in verschiedene Stadien vom Frühstadium (Stadium A), über ein Zwischenstadium (Stadium B), und ein fortgeschrittenes

Stadium (Stadium C) bis zu einem Endstadium (Stadium D) [13].

BCLC-Stadium	Tumor	Leberfunktion
A1	1 Herd < 5 cm	keine portale Hypertension
A2	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, Bilirubin erhöht
A4	< 3 Herde < 3 cm	
B	groß multilokulär	Child-Pugh A oder B
C	Gefäßinvasion oder Metastasen	
D	nicht relevant	Child-Pugh C

Tabelle 6: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Einteilung [13]

Therapieoptionen

Je nach dem Tumorausmaß, der mikro- oder makrovaskulären Gefäßinvasion und der Anzahl der Herde in der Leber stehen unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: die chirurgische Resektion, die Ablation (chemisch oder strahlentherapeutisch) sowie Transarterielle Chemoembolisation (TACE) zum Verhindern einer Progression des Tumors. Dies eignet sich besonders für die Überbrückung (Bridging) der Wartelistenzeit. Die chirurgische Resektion hingegen ist nicht als Bridging-Therapie an sich definiert [13]. Auch die Arbeitsgruppe um Belghiti sieht eine Resektion eines HCC in einer zirrhotischen Leber nicht als Bridging-Therapie oder als primäre Therapie eines HCC an, da es das Überleben nach einer Lebertransplantation nicht verbessert [17].

Die Patienten, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, haben folgende Bridging-Therapien erhalten [13]:

- Lokale chemische Ablation mit Alkohol (PEI): Proteindenaturierung über zelluläre Dehydratation und Gefäßthrombosierung. Somit wird der Tumor ischämisch und nekrotisch.
- **TACE**: intraarterielle Applikation eines Chemotherapeutikums mit Lipiodol zur selektiven Embolisation der tumorversorgenden Arterie [17], eventuell in Kombination mit Drug-Eluting-Beats (TACE-DEB) darunter versteht man sehr kleine Partikel, die direkt am Tumor über einen definierten Zeitraum ein Chemotherapeutikum abgeben [1].
- Radiofrequenzablation (**RFA**): eine Nadelelektrode wird direkt in den Tumor platziert und strahlt Radiofrequenzwellen (480 - 500 kHz) ab, was zur thermischen Zerstörung führt.

Lebertransplantation als Therapie bei HCC

Das therapeutische Konzept für die Behandlung von **HCC** hat sich seit den 80er Jahren stark verändert. So schien zunächst die chirurgische Resektion des Herdes als die Therapie der Wahl, während die orthotope Lebertransplantation Patienten vorenthalten blieb, die ein Tumorausmaß hatten, das primär nicht als resektabel angesehen wurde. Dieses Konzept jedoch mündete in schlechten Ergebnissen der Transplantation und Rezidiven des Tumors. Somit erschien **HCC** als Kontraindikation für eine Lebertransplantation [34]. Nach heutigem Kenntnisstand stellt die Lebertransplantation bei **HCC** auf dem Boden einer Leberzirrhose jedoch eine kurative Therapie der Grunderkrankung wie auch der malignen Erkrankung des **HCC** dar. Das gilt auch für Fälle, in denen der **HCC**-Herd primär resektabel ist [13]. So ist das **HCC** in Zirrhose zur zweithäufigsten Indikation für die Lebertransplantation geworden. Theoretisch stellt die Lebertransplantation die gleichzeitige Therapie der Leberzirrhose und des Tumors dar [1].

Sowohl das Therapiekonzept der Resektion als auch das der Transplantation haben Nachteile. So ist die Rezidivgefahr nach der Resektion eines Tumorherdes erhöht. Es besteht jedoch die Option der Salvage-Transplantation, die durch eine Transplantation nach einer erfolgten primären Resektion im Fall eines Rezidives des **HCC** gekennzeichnet ist. Die Vorteile einer primären Resektion des Tumorherdes bestehen laut Cherqui et.al. in der niedrigen Mortalität und Morbidität während dieser Behandlung und einer ausgezeichneten Überlebensrate [4]. Die Therapiemöglichkeit der Lebertransplantation ist jedoch durch den bestehenden Organmangel stark begrenzt, sodass nicht alle Patienten, die davon profitieren würden, einer Transplantation unterzogen werden können. Diese Zusammenhänge sind in der Abbildung 1 verdeutlicht.

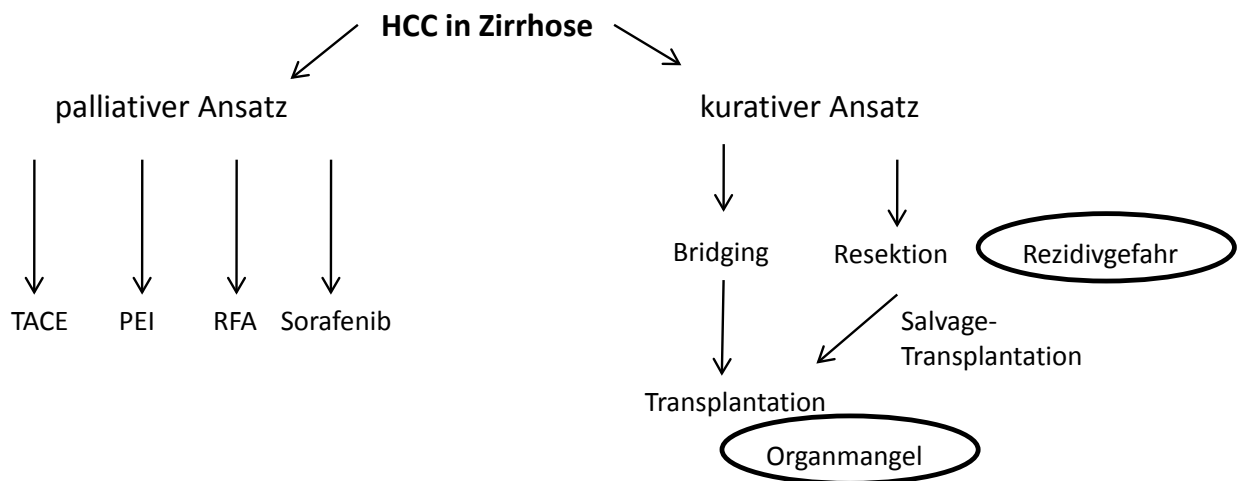


Abbildung 1: Therapieoptionen bei HCC in Zirrhose

Die Einführung des Modell für Lebererkrankungen im Endstadium (engl. Model of Endstage Liver Disease) (MELD)-Systems sollte eine transparente und möglichst gerechte Organallokation für die betroffenen Patienten bewirken. Seit Beginn der MELD-Ära ist eine Abnahme der Mortalität während der Wartezeit von 20 % auf 10 % zu verzeichnen. Die 1-Jahresüberlebenszeit ist jedoch von über 90 % auf unter 80 % gesunken. Schlitter zufolge sind die Transplantationen bei Patienten mit einem labMELD-Score > 30 dafür ursächlich. Diese Patienten sind zum Zeitpunkt der Transplantation annehmbar in einem schlechten klinischen Zustand, der sich negativ auf die Mortalität auswirkt [16].

Welche Patienten für die Transplantation geeignet sind, wird durch spezielle Kriterien eingegrenzt, da es insgesamt einen enormen Mangel an Spenderorganen gibt [5]. Je selektiver der Empfänger eines Transplantates ausgewählt wird, umso besser sind die postoperativen Ergebnisse. Der Organmangel ist der hauptsächliche Schwachpunkt in der Behandlung der HCC-Patienten durch die Lebertransplantation. Die langen Wartezeiten führen zu einem Ausscheiden von 20 % der Patienten von der Warteliste, bevor eine Transplantation möglich war [1]. Es hat sich gezeigt, dass die Leber-Lebendspende einen vielversprechenden Lösungsansatz für Patienten mit HCC in Leberzirrhose darstellt. So können Patienten innerhalb der Milan-Kriterien, aber auch bei erweiterter Indikation frühzeitig lebertransplantiert werden. Die Aussicht von Tumorpatienten bessert sich durch diese Therapieoption deutlich, da die relativ langen Wartezeiten auf ein passendes postmortales Spenderorgan entfallen. Die Leber-Lebendspende wird zur Behandlung von HCC in Leberzirrhose als sichere Methode bewertet [13]. Jedoch ist gerade in Deutschland insgesamt ein Rückgang der Leber-Lebendspenden zu beobachten [16].

1.2 Lebertransplantation bei HCC

Der Erfolg einer Lebertransplantation bei HCC ist abhängig vom Tumorausmaß in der Leber. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung hatten in bisherigen Untersuchungen ein sehr schlechtes Ergebnis nach der Transplantation, während die meisten Patienten mit einem kleinen Tumor als geheilt betrachtet werden konnten und exzellente Ergebnisse erzielt werden konnten [5]. Da es einen ausgesprochenen Mangel an Spenderorganen gibt, um der dringenden Nachfrage zu entsprechen, ist die genaue Auswahl von potentiellen passenden Empfängern wichtig [10]. Aus diesen Erkenntnissen wurden im Laufe der Jahre folgende Kriterien entwickelt, um Patienten mit HCC für die Lebertransplantation genau auszusuchen.

1.2.1 Richtlinien der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer hat in ihren Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u.5 TPG (Allgemeiner Teil Leber) [3] festgehalten, dass ein Patient über dem 16. Lebensjahr nach der Dringlichkeit der Transplantation für diese Therapie ausgewählt wird. Diese Dringlichkeit wird durch den MELD-Score (wie für Patienten mit einer Leberzirrhose) bzw. in Ausnahmen durch den matchMELD-Score ausgedrückt. Diese Ausnahmen bestehen in der Diagnose eines HCC durch eine Biopsie, ein erhöhtes AFP > 400 ng/ml und ein positiver Befund mit Hypervaskularisation mit Hilfe eines CT-, MRT- oder Angiographie-Bildes. Alternativ genügt auch der Nachweis zweier positiver Befunde mit Hilfe zweier verschiedener bildgebender Verfahren (CT, MRT oder Angiographie). Zusätzlich gibt es die Möglichkeit einer Höherstufung in Drei-Monats-Schritten. Insgesamt entspricht der initiale matchMELD einer Mortalität innerhalb von drei Monaten von 15 %. Durch eine Höherstufung kann diese Mortalität um 10 % aufgestockt werden, sodass ein Patient in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eher bei der Vergabe eines Organs berücksichtigt wird [3].

1.2.2 Milan-Kriterien

Als Kriterien für die Auswahl von HCC-Patienten, die für die Lebertransplantation geeignet sind, haben sich die Milan-Kriterien (von Mazzaferro et al. 1996) als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben eines Patienten nach der Transplantation gezeigt [5].

- singulärer Tumor \leq 5 cm Durchmesser oder
- maximal 3 Tumore mit einem Durchmesser \leq 3 cm

Patienten mit einem HCC innerhalb dieser Kriterien haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 70 % nach der Transplantation, die Rückfallrate liegt bei weniger als 10 %. Es wird gefordert, dass die Lebertransplantation denjenigen Patienten vorbehalten ist, deren 5-Jahresüberlebensrate mit denen von Nicht-HCC-Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, vergleichbar ist. Im Moment eignen sich die Milan-Kriterien auch als Basis zum Vergleich mit neuen vorgeschlagenen Kriterien [5].

1.2.3 Kriterien der University of California San Francisco (UCSF)

Einige Studien zeigen, dass die Milan-Kriterien durchaus erweitert werden können, ohne erhöhte Mortalität oder vermehrte Rückfälle in Kauf nehmen zu müssen [27]. Die Kriterien der University of California San Francisco (UCSF) schließen etwa 5 - 10 % der betroffenen Patienten ein [1]. Es konnte eine vergleichbare Überlebenszeit außerhalb der Milan-Kriterien trotz dieser moderaten Erweiterung der Anzahl von Patienten gezeigt werden [5].

- Einzelner Knoten \leq 6,5 cm
- 2-3 Knoten je \leq 4,5 cm
- Gesamtdurchmesser aller Knoten \leq 8 cm

	Richtlinien Bundesärztekammer	Milan-Kriterien	UCSF-Kriterien
Literatur	Ständige Kommission Organtransplantation 03.08.2013	Mazzaferro et. al. 1996	Pomfret et.al. 2009 Clavien et. al. 2011 EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines 2012
Kriterien	1 Tumor 2 - 5 cm max. 3 Tumore \leq 3 cm keine extrahepatische Tumormanifestation keine makrovaskuläre Infiltration	1 Tumor \leq 5 cm max. 3 Tumore \leq 3 cm	1 Tumor \leq 6,5 cm 2 - 3 Tumore \leq 4,5 cm Gesamtdurchmesser max. 8 cm

Tabelle 7: Überblick zu den Kriterien für eine Lebertransplantation bei HCC in Bezugnahme auf die unterschiedlichen Autoren [1] [5] [27] [28] [21] [33]

1.3 Organisationsstrukturen und Ablauf der Transplantation

In Deutschland werden Organspenden grundsätzlich durch das Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben aus dem Jahr 1997 geregelt (Transplantationsgesetz). Darin enthalten sind beispielsweise Vorschriften zur Organentnahme bei toten bzw. lebenden Organspendern und zur Vermittlung und Übertragung bestimmter Organe.

Wesentlicher Bestandteil des Transplantationsgesetzes ist die Dreiteilung des Transplantationswesens in 1.) Organspende, 2.) Organverteilung (Allokation) und 3.) Indikation, Transplantation und Nachsorge der jeweiligen Transplantationszentren.

1.3.1 Deutsche Stiftung Organtransplantation

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) mit dem Sitz in Frankfurt am Main ist eine gemeinnützige Stiftung, die für Organspenden zuständig ist. Sie arbeitet als Koordinierungsstelle

nach dem Transplantationsgesetz für die Organspende in Deutschland. Die Aufgaben der [DSO](#) bestehen unter anderem in der Beratung und Unterstützung von einzelnen Krankenhäusern mit Intensivstationen in Fragen von Organspenden. Im Fall von Organspenden fördert sie die Achtung des Willens und der Würde des Spenders sowie die Begleitung von Angehörigen [26].

1.3.2 Eurotransplant

Die Vermittlung von Organspenden zu den passenden Empfängern erfolgt über die Stiftung Eurotransplant als gemeinnützige Organisation. Sie koordiniert den internationalen Austausch von Spenderorganen in Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Kroatien, Deutschland, Österreich und Slowenien. In diesen Ländern gibt es die Zusammenarbeit von Transplantationszentren, Gewebetypisierungslaboratorien und Spenderkrankenhäusern. Der Sitz von Eurotransplant befindet sich in Leiden (Niederlande) und wurde 1967 von Prof. Dr. Jon J. van Rood gegründet. [10]

Zur Zeit können Niere, Herz, Lunge, Leber, Pankreas und Dünndarm nach dem Tod eines Menschen gespendet werden. Diese Organe gehören zu den vermittlungspflichtigen Organen.

1.3.3 Transplantationszentren

In Deutschland gibt es aktuell 26 Lebertransplantationszentren, von denen 17 über 20 Lebertransplantationen pro Jahr durchführen. Zu den Aufgaben dieser Zentren gehören die Indikationsstellung bei Patienten zur Transplantation, Durchführung der Operation und die Nachsorge.

1.3.4 Ablauf einer Lebertransplantation und die Nachbeobachtung

Die Indikation einer Lebertransplantation für einen Patienten wird von einer interdisziplinären hepatobiliären Konferenz oder vom Tumor Board getroffen. Die Daten des jeweiligen Patienten werden an Eurotransplant ([ET](#)) gemeldet. Somit werden die Daten aller potentiellen Empfänger in einer zentralen Datenbank bei [ET](#) gesammelt. Dazu gehören zum Beispiel die Blutgruppe, Gewebetypisierung (nach dem Humanen Leukozyten Antigen (HLA)-System), Krankheitsursache, klinische Dringlichkeit (im Fall der Leber den MELD-Score), Gewicht, Größe und das Transplantationszentrum, an das der Patient angebunden ist.

Sobald ein Spender im Einzugsgebiet von Eurotransplant zur Verfügung steht, werden dessen Daten an Eurotransplant gesendet, wo nach medizinischer Dringlichkeit die Auswahl eines möglichen Organempfängers erfolgt.

Im jeweiligen Transplantationszentrum wird dann entschieden, ob das Spenderorgan transplantabel ist. Auf eine positive Rückmeldung hin koordiniert Eurotransplant die operative Organentnahme, und den häufig internationalen Transport des Organs zum Transplantationszentrum des Empfängers. In der Regel darf der gesamte Ablauf von der Organentnahme bis zur Transplantation nicht länger als einige Stunden dauern [10].

Die erkrankte Leber des Patienten wird explantiert, das Spenderorgan orthotop transplantiert und der Patient unter engmaschiger klinischer Beobachtung immunsupprimiert weiter behandelt, um

eine zu befürchtende Organabstoßungsreaktion zu vermeiden. Nach der erfolgten Transplantation bleiben Patienten in Beobachtung, um ein mögliches Tumorrezidiv zeitnah zu erkennen. Das Auftreten von Rezidiven wird von verschiedenen Arbeitsgruppen sehr unterschiedlich angegeben. Die Arbeitsgruppe um Quirino Lai spannt ein Spektrum der Rezidivfälle von 22,4 % bei Patienten einer Studie in Hongkong und 7,6 % einer Patientengruppe in Rom auf [19]. Die Arbeitsgruppe um Facciuto beschreibt eine Rezidivrate von 15 % nach einer Transplantation, die sich deutlich von der Rate der Patienten mit einem Rezidiv nach einer Resektion abhebt (63 %) [11]. Die Rate von Rezidiven nach einer Transplantation werden in der Arbeit der Arbeitsgruppe um Quirino Lai weit höher angegeben. Dieser Arbeit ist zu entnehmen, dass die beobachteten Patienten fünf Jahre nach einer Transplantation zu 32 % Rezidiv aufwiesen. Patienten, die einer Resektion des HCC-Herdes unterzogen wurden, waren in 53 % der Fälle von Rezidiven betroffen [20].

1.4 Aufgabenstellung und Ziel dieser Arbeit

Die Option einer Organtransplantation als Therapie einer Erkrankung wird durch den bestehenden Organmangel stark eingeschränkt. So müssen Patienten, für die eine Transplantation in Frage kommt, sorgfältig ausgewählt werden. Die Lebertransplantation bei der Diagnose eines Hepatozellulären Karzinoms bedeutet den Einsatz der Transplantation als Therapie bei einer malignen Erkrankung. Diese Option kann für Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn weder eine extrahepatische Manifestation noch eine mikrovaskuläre Infiltration durch den Tumor nachgewiesen wurde.

In dieser Arbeit wurde die präoperative Diagnostik bestehend aus bildgebenden Verfahren und serologischen Befunden kritisch betrachtet. Besondere Beachtung wurde dabei dem Vergleich der radiologischen Befunde mit denen der pathohistologischen Auswertung der Explantate nach der Transplantation geschenkt. Dazu wurden die weltweit gebräuchlichen Milan-Kriterien und die neueren Kriterien der University of California San Francisco (UCSF) an die Befunde angelegt und hinsichtlich ihres Zutreffens in den radiologischen und den pathohistologischen Befunden kritisch betrachtet.

Da während der Wartezeit auf eine Lebertransplantation Bridging-Verfahren durchgeführt werden können, wurden auch diese Therapien bezüglich ihres Effektes auf das Überleben nach der Transplantation und das Auftreten von Rezidiven untersucht. Daneben wurde untersucht, welchen Einfluss die Auswahl der Transplantate bezüglich der Modalitäten (Lebend oder postmortale Spenderorgane, unterschiedliche Organangebote) auf die Ergebnisse nach einer Transplantation hatte. Diese Arbeit bezieht sich auf Daten von Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 am UKSH Kiel transplantiert wurden. Da in dieser Zeit ein Wechsel von der European Liver Allocation System (ELAS)-Ära zu der MELD-Score-Ära stattgefunden hat, ergab sich daraus ein zusätzlicher Vergleichsaspekt, der in die Auswertung miteinbezogen wurde.

Aus all diesen verschiedenen Vergleichspunkten konnte eine kritische Argumentation hinsichtlich der Güte der präoperativen Diagnostik eines HCC erstellt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden Patientendaten der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein-Campus Kiel retrospektiv betrachtet. In dem Zeitraum von November 1997 bis November 2012 wurden Daten derjenigen Patienten ausgewertet, die aufgrund der Diagnose **HCC** auf die Warteliste für eine Spenderleber gesetzt wurden und eine Leber transplantiert bekamen. Zu diesen Patienten kamen eine Anzahl von Patienten hinzu, die primär aufgrund einer anderen Lebererkrankung in einer Leberzirrhose für eine Lebertransplantation gelistet waren und während der Wartezeit ein HCC entwickelten, außerdem weitere 12 Patienten hinzu, die ein inzidentelles HCC im explantierten Organ hatten, sowie diejenigen Patienten, die von der Warteliste genommen werden mussten oder gestorben sind und einige, die zum 29.11.2012 auf der Warteliste stehen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Ausgenommen wurde zuvor ein Patient, der im Ausland lebertransplantiert wurde, zwei Patienten unter 18 Jahren und Patienten, die eine kombinierte Transplantation der Leber mit einem anderen Organ hatten. Sechs Patienten waren zum Abschluss der Datenerfassung noch für eine Lebertransplantation gelistet, während innerhalb des Beobachtungszeitraumes acht Patienten von der Warteliste genommen werden mussten.

2.1.2 Beobachtungszeitraum

Die Beobachtung eines Patienten für diese Arbeit begann jeweils mit der Diagnose **HCC** durch eine radiologische Untersuchung und Befundung oder alternativ mit dem Datum der Listung zur Lebertransplantation wegen **HCC** bei Eurotransplant.

Nach diesem Startpunkt wurden chronologisch alle radiologischen und pathohistologischen Befunde, wie beispielsweise von Resektionen, Abfolgen von Bridgingverfahren und der Zeitpunkt der Transplantation aufgenommen. Nach der Transplantation wurde die explantierte Leber pathohistologisch untersucht. Die Patienten wurden weiterhin beobachtet und Rezidive, die Überlebenszeit, Todesfälle und deren Ursachen während des Beobachtungszeitraums bis einschließlich November 2012 aufgezeichnet.

2.1.3 Einteilung der beobachteten Patientengruppen

Je nach dem jeweiligen Tumorstadium zu dem Zeitpunkt der Transplantation wurden die Patienten in die Gruppen Milan-In und Milan-Out eingeteilt. Um zusätzlich eine Differenzierung der unterschiedlichen Einschätzungsmaßstäbe unter der **ELAS**- (bis zum 15.12.2006) und der **MELD**-Ära (ab 16.12.2006) zu erreichen, wurden die Patienten in dem jeweils zutreffenden Zeitraum betrachtet.

Beobachtungszeitraum Nov. 1997 - Nov. 2012			
ELAS		MELD	
European Liver Allocation System		Model of Endstage of Liver Disease	
bis 15.12.2006		ab 16.12.2006	
Milan-in	Milan-out	Milan-in	Milan-out

Tabelle 8: Einteilung der Patienten gemäß der Zuordnung zur ELAS- und MELD-Score-Ära

2.2 Downstaging und Bridging-Therapie

Je nach dem Stadium der Lebererkrankung standen unterschiedliche Therapiewege offen. Patienten mit **HCC** in Leberzirrhose des Stadiums CHILD A wurden für die primäre operative Therapie einer Resektion des Tumors bestimmt. Für diejenigen Patienten mit dem fortgeschrittenen Stadium CHILD B und C ohne extrahepatischer Manifestation oder mikrovaskulärer Beteiligung hingegen wurde die Lebertransplantation mit vorheriger Bridging-Therapie gewählt. Die Lebertransplantation wurde dann durchgeführt, wenn die Patienten ein Stabiles Stadium der Erkrankung (engl. Stable Disease) (**SD**) aufwiesen.

In dem Fall eines Tumorprogresses (Progressive Erkrankung (engl. Progressive Disease) (**PD**)) wurden Patienten von der Warteliste genommen und mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt.

Die Patienten, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, haben die Möglichkeit einer präoperativen Behandlung des Tumors. Zum einen bildet die Bridging-Therapie die Überbrückung der Wartelistenzeit auf ein neues Organ. Bei Patienten, deren Tumor laut der radiologischen Diagnostik innerhalb der Milan-Kriterien liegt, soll eine Bridging-Therapie einen Progress des Tumors und damit das Ausscheiden von der Warteliste (Dropout) verhindern [34].

Zum anderen wird die Downstaging-Therapie benannt. Sie trifft die Patienten, die initial nicht innerhalb der Kriterien für die Lebertransplantation (Milan-Kriterien) liegen, haben durch diese Therapie eine Chance, das Tumorausmaß zu verringern, um anschließend eine Tumorgröße zu erreichen, die in die Kriterien zu passt [21].

Es ist zu bemerken, dass die Begriffe Downstaging und Bridging in anderen Quellen eher un-differenzierter verwendet werden. Um die Tumorgröße und Anzahl der Herde einzuschränken, können lokale ablativ Therapien (**TACE**, Perkutane Äthanol Injektion (engl. percutaneous ethanol injection) (**PEI**), **RFA**) durchgeführt werden. Laut Clavien et al ist keines dieser Verfahren einem anderen wesentlich überlegen [5].

Außerdem wird das Bridging als neoadjuvante Therapie angesehen, um eine Tumorprogression während der Wartelistenzeit zu verhindern [1].

Neben den lokal-ablativen Methoden besteht die Möglichkeit der chirurgischen Resektion eines **HCC**-Herdes. In Zeiten des Organmangels stellt sie eine Alternative zur primären Lebertransplantation als Therapieoption dar. Hinzukommen die Vorteile einer niedrigen Mortalität und Morbidität, mögliche anschließende lokalablativ Verfahren oder gar eine Salvage-Transplantation

im Falle eines Rezidives des HCC [17]. Außerdem bietet sich die sofortige Verfügbarkeit dieser Therapieoption im Gegensatz zur Transplantation an. Aus der anschließenden pathohistologischen Untersuchung der Resektates lassen sich wertvolle Information über die Tumoreigenschaften gewinnen [4]. Laut Pomfret et.al. ist die Resektion der Lebertransplantation ebenbürtig bei Patienten mit einem einzelnen Tumor unter fünf Zentimetern Größe in einer zirrhotischen Leber im Stadium CHILD A ohne eine portale Hypertension. Diese Arbeitsgruppe sieht die Resektion sogar außerhalb der Therapieoptionen, die zu einem Downstaging gehören. Eine Resektion führt nicht zu einer radiologisch nachvollziehbaren Größenabnahme des Tumors [27]. Somit wird in dieser Arbeit die Resektion von HCC unter präoperativen Therapien aufgezeichnet jedoch getrennt von Bridging-Therapien betrachtet.

Als Erfolgskontrolle für die Downstaging-Therapie dient der Nachweis der Reaktion des Tumors auf die jeweilige Therapie mit einer Abnahme des Tumorausmaßes in der bildgebenden Untersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung. Dieses wird unter anderem mit den RECIST-Kriterien objektiviert. Diese werden im Kapitel 2.3.3 detaillierter erläutert. Dabei ist es wichtig festzustellen, ob der verbleibende Tumorrest innerhalb der Milan-Kriterien liegt und bei Patienten mit initial erhöhtem AFP-Wert dieser unter 500ng/ml gesunken ist. Anschließend ist eine dreimonatige Beobachtungszeit notwendig, bis die Patienten einen Anspruch auf die Listung zur Lebertransplantation haben [27].

Nach einem erfolgreichen Downstaging kann der lebertransplantierte Patient mit einer 5-Jahres-Überlebensrate rechnen, die den Patienten, die initial bereits innerhalb der Kriterien lagen, vergleichbar ist [5].

Das Risiko des Dropout steigt laut Cucchetti et al. linear mit der Schwere der Lebererkrankung, mit dem AFP-Level sowie der Tumorgröße an. All diese bekannten Faktoren beeinflussen auch die postoperative Überlebenschance. Je höher die Wahrscheinlichkeit des Ausscheidens von der Warteliste ist, umso geringer ist auch die zu erwartende Überlebenszeit nach der Transplantation [7].

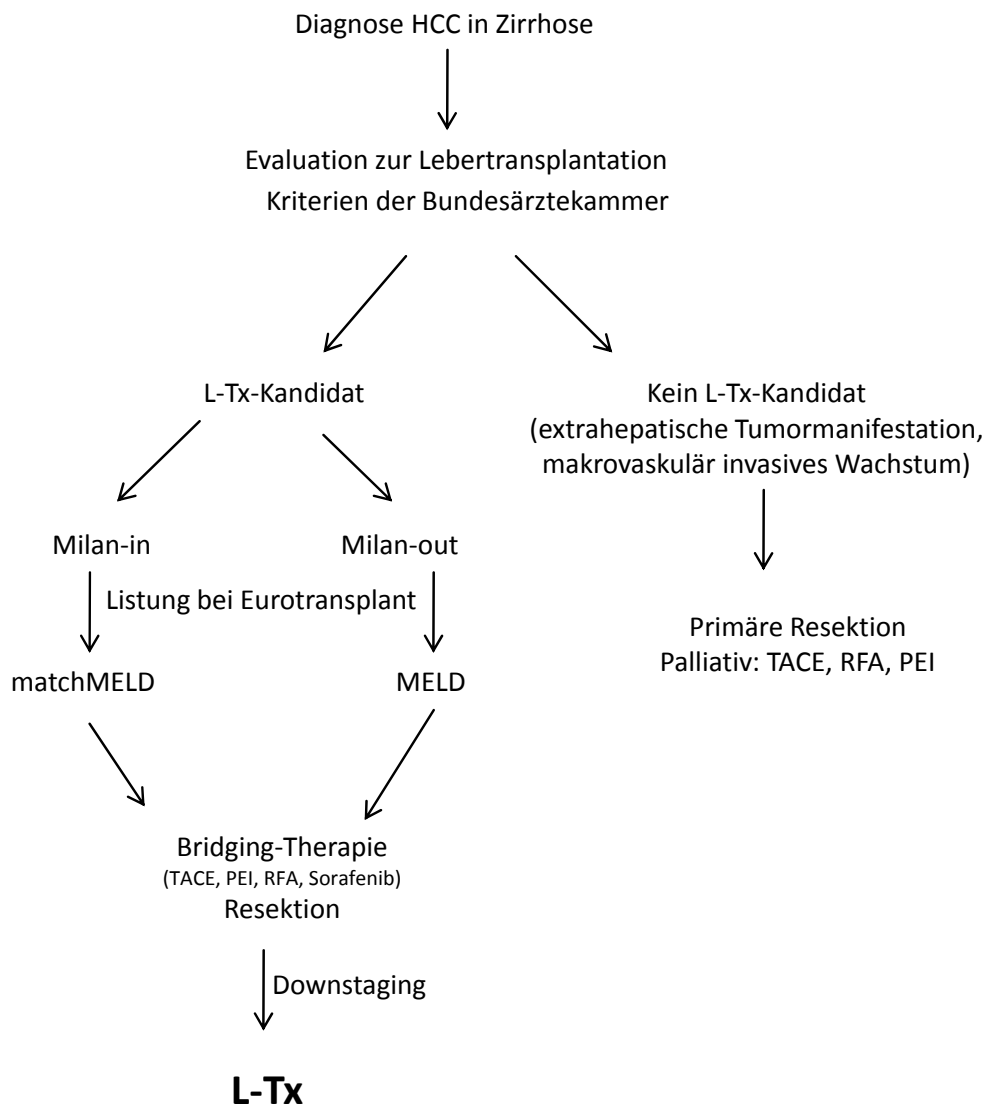


Abbildung 2: Schematische Übersicht der Therapieoptionen nach der Diagnose eines HCC

2.3 Studienparameter

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung und Auswertung von Primärdaten aus dem beobachteten Zeitraum. Neben den allgemeinen Patienteneigenschaften wie Alter, Geschlecht, wurde die Wartezeit auf ein Spenderorgan, die Art der Bridgingverfahren, der MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation, der Allokationsmodus, der Typ des Spenderorgans, die Anzahl der notwendigen Retransplantationen, die Anzahl der Patienten, die von der Warteliste genommen wurden, sowie das Tumorstadium entsprechend der TNM-Klassifikation erfasst. Zudem wurden die Patienten hinsichtlich des Zutreffens der Milan- und der UCSF-Kriterien untersucht, sowie Rezidive des HCC und Langzeitüberleben von Transplantaten und Patienten aufgezeichnet.

2.3.1 Radiologische Befunde

Bei jedem Patienten begann die Beobachtung mit der Diagnose HCC durch einen radiologischen Befund des UKSH nach den Richtlinien der Bundesärztekammer. Für die Diagnose war dabei entscheidend, ob der Tumor pathohistologisch nachgewiesen wurde (etwa durch eine pathologische Untersuchung eines Resektats). Alternativ war die Erhöhung des AFP-Spiegels > 400 ng/ml in Kombination zwei positiver Befunde in Form von einem hypervaskularisierten Herd in der Leber in zwei der drei möglichen bildgebenden Untersuchungen MRT, CT oder einer Angiographie ausschlaggebend [3]. In Ausnahmefällen wurden externe Befunde miteinbezogen.

Die Verlaufsbeobachtung erfolgte durch die chronologische Aufzeichnung von CT-, MRT- und Sonografie-Befunden des UKSH Campus Kiel, sowie einzelnen externen radiologischen Befunden. Alle aufgezeichneten radiologischen Befunde wurden von einem der in der HCC-Diagnostik erfahrenen Oberärzte der Radiologie verifiziert. Ausgenommen waren 12 Patienten, die ein inzidentelles HCC aufwiesen, das zuvor nicht diagnostiziert wurde.

2.3.2 Pathohistologische Befunde

Von allen Patienten wurde nach der Transplantation eine pathohistologische Untersuchung der explantierten Leber durchgeführt. Dort zeigten sich die morphologischen Merkmale der individuellen Tumorausbreitung und -vitalität. Diese wurden mit den Daten der zuvor ermittelten Befunde der radiologischen Untersuchungen verglichen.

In mehreren Fällen wurden im Anschluss an eine operative Resektion bzw. Hemihepatektomien Lebersegmente pathohistologisch ausgewertet und ebenfalls in Vergleich zu den zuvor erhobenen radiologischen Befunden gestellt.

2.3.3 RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens

Das Ausmaß der Tumormasse kann sich unter der Therapie verändern. Entweder man verzeichnet eine objektiv messbare Größenabnahme des Tumors (Remission), der Tumor nimmt an Größe zu (Progression) oder es bleibt bei einer nahezu konstanten Tumorgöße (Stable Disease).

Die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien aus dem Jahr 2000 bewerten

das Ansprechen eines Tumors auf eine Bridging-Therapie [9]. Unterdessen wurden die Kriterien bereits einmal modifiziert (RECIST 1.1 oder mRECIST), um das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und eine deutlichere Größenzunahme bei der Progression mit einzubeziehen [9]. Das Bewertungssystem wurde dadurch standardisiert und optimiert [23].

Diese mRECIST-Kriterien dienen im Rahmen dieser Arbeit dazu, die Progression oder Remission als therapeutischen Effekt aufgrund der radiologischen Befunde objektiv bewerten zu können [23]. Die Auswertung der radiologischen Daten für diese Arbeit wurde direkt durch Radiologen des UKSH-Campus Kiel vorgenommen.

Es werden grundsätzlich zwei verschiedene Arten von Tumoren (Läsionen) unterschieden: Target Läsionen und Non-Target Läsionen.

Target Läsionen

Es werden ein bis fünf Läsionen in allen an der Tumorerkrankung beteiligten Organen, ausgewählt, die von Beginn der Beobachtung an vermessen werden. Von dieser Basis aus erfolgt die Auswertung in vier Kategorien [9].

Non-Target Läsionen

Dazu zählen alle anderen Läsionen, die zu Beginn der Bewertung einmalig aufgenommen werden. Genauere Messungen sind nicht erforderlich, lediglich deren Anwesenheit oder Abwesenheit im Verlauf der Beobachtung. Die Bewertung erfolgt qualitativ und quantitativ [9].

	Target Lesions	Non-Target Lesions
mRECIST-Kriterien	1 bis 5 Läsionen, in allen beteiligten Organen, die von Beginn an beobachtet werden	alle Läsionen, die zu Beginn der Bewertung einmalig registriert werden
PD (Progressive Disease)	20 % Vergrößerung der Summe der Durchmesser	eindeutige Existenz von Läsionen oder neue Herde
SD (Stable Disease)	weder Schrumpfen noch Vergrößerung des Durchmessers	Non-CR/Non-PD ein oder mehr Non-Target persistieren, Tumormarker bleiben über dem Normalspiegel
PR (Partial Remission)	mind. 30 % Verkleinerung der Summe der Durchmesser	
CR (Complete Remission)	alle Läsionen verschwinden	Verschwinden aller Non-Target-Läsionen und die Normalisierung von Tumormarkern

Tabelle 9: Überblick der mRECIST-Kriterien [23] [9]

Bei dem Auftreten neuer intrahepatischer Herde muss geprüft werden, ob sie ein Artefakt der Untersuchungstechnik darstellen, wenn beispielsweise das Verfahren (von CT zu MRT o. ä.) gewechselt wurde. Des Weiteren muss die Frage gestellt werden, ob Organe, in denen neue Herde gesehen wurden auch in der initialen Untersuchung mit berücksichtigt wurden, oder ob die Zielregion der radiologischen Untersuchung nun erweitert wurde [23].

2.3.4 Vergleichende Untersuchungen zu den Milan- und den UCSF-Kriterien

In dieser Arbeit wird untersucht, in wieweit die bisher gebräuchlichen Milan-Kriterien für die Patienten bei der Erstdiagnose des HCC in der radiologischen Untersuchung, nach den möglichen Bridging-Verfahren und in den pathohistologischen Untersuchungen der explantierten Organe oder den Resektaten zutreffen.

Vergleichend wurden die gleichen Fragen an die UCSF-Kriterien gestellt und alle Ergebnisse einander gegenübergestellt.

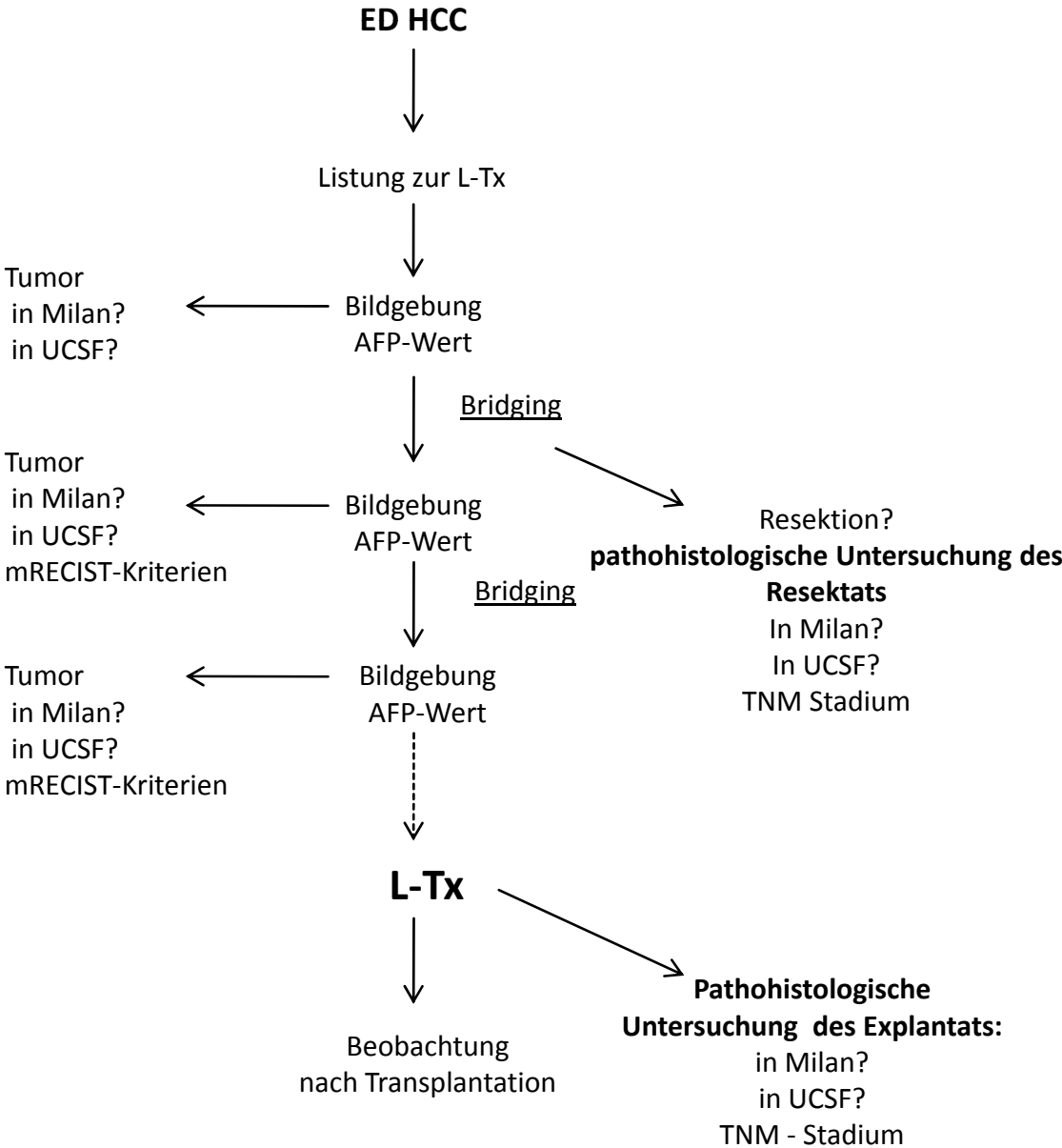


Abbildung 3: Schematische Übersicht zur chronologischen Auflistung von der Erstdiagnose (ED) des HCC, über radiologische, pathohistologische und AFP-Labor-Befunde, bis hin zu den abgelaufenen Bridging-Therapien im Beobachtungsfokus dieser Arbeit

2.4 Organangebote

Es gibt verschiedene Allokationsmechanismen von Spenderorganen.

Primärangebot

Das Primärangebot ist gekennzeichnet als das Angebot, das Eurotransplant einem Transplantationszentrum für einen Patienten konkret macht. Es ist dafür entscheidend, dass der Patient auf der Warteliste weit oben steht, abhängig von seinem aktuellen MELD-Score. Gleichzeitig wird für den unmittelbar folgenden Patienten auf der Liste ebenso das entsprechende Transplantationszentrum kontaktiert. Das jeweilige Spenderorgan muss durch die verantwortlichen Ärzte akzeptiert werden, bevor es für ihren Patienten explantiert und transportiert wird [10].

Allokation von eingeschränkt vermittelbaren Organen

Bei bestimmten Kriterien des Spenders, gilt eine eingeschränkte Vermittelbarkeit von Organen [3]:

- Alter des Spenders > 65 Jahren
- Intensivtherapie inkl. Beatmung des Spenders > 7 Tage
- Adipositas des Spenders mit BMI > 30
- Fettleber (histologisch gesichert) > 40 %
- S-Natrium >165 mmol/l
- SGOT oder SGPT > 3x normal oder
- S-Bilirubin > 3 mg/dl

Werden diese eingeschränkt vermittelbaren Organe von drei verschiedenen Transplantationszentren abgelehnt, werden sie daraufhin in einem beschleunigten Verfahren vermittelt. Im Einzelfall liegt die Einschätzung, ob diese Kriterien bei dem entsprechendem Spender zutreffen, vor der Organentnahme bei den dafür zuständigen Ärzten.

Beschleunigtes Vermittlungsverfahren

Die Notwendigkeit eines solchen Verfahrens ergibt sich aus folgenden Punkten [3]:

- Kreislaufinstabilität des betroffenen Spenders
- ein Organverlust droht durch logistische oder organisatorische Gründe
- drei Zentren haben das Organangebot aus spender- oder organassoziierten Gründen abgelehnt.

Bei einem solchen Vermittlungsverfahren gilt eine Erklärungsfrist von 30 Minuten. Sollte sich ein Transplantationszentrum innerhalb dieser Zeit nicht mit einer Akzeptanzerklärung gemeldet haben, gilt dies automatisch als abgelehnt. Um die kalten Ischämiezeiten möglichst kurz zu halten, werden diese Organe vorzugsweise in der Region des Transplantationszentrums vermittelt [3].

Zentrumsangebot/Organe mit beschleunigtem Vermittlungsverfahren

Zu den Zentrumsangeboten („Organ Rescue Offers“) bedeutet, dass das Organ entweder aufgrund direkt spenderassoziierter Faktoren von mindestens drei Transplantationszentren abgelehnt wurde und dann kompetitiv angeboten wird, oder aufgrund anderer Umstände (Organisation, kalte Ischämie) ein solches kompetitives Angebot erfolgt. Das Transplantationszentrum ist dann nicht an die Standardallokationen gebunden und kann selbst den Empfänger auswählen [2].

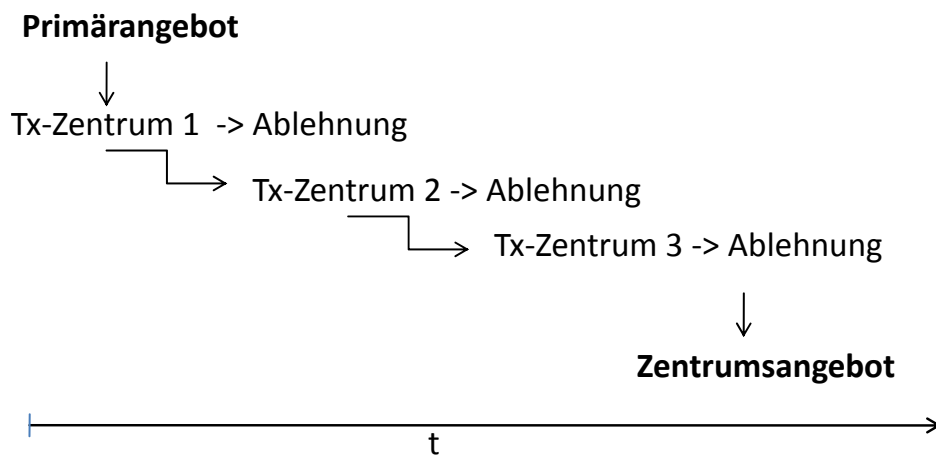


Abbildung 4: Primärangebote werden bei dreimaliger Ablehnung durch verschiedene Transplantationszentren (Tx-Zentrum) als Zentrumsgebote ausgeschrieben, da die Zeit (t) zur Vermittlung eines Organs abläuft

Lebendspenden

Laut dem deutschen Transplantationsgesetz §8 Zulässigkeit der Organentnahme dürfen Lebendspenden nur zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten und zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte oder andere Personen transplantiert werden, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen. Bei einer Leber-Lebendspende wird einem gesunden Spender der rechte oder linke Leberlappen entnommen. Dieses Verfahren ist bei HCC-Patienten mit einer zu erwartenden 5-Jahresüberlebensrate zu rechtfertigen, die der Überlebensrate von Empfängern postmortalen Organspenden vergleichbar ist [5].

2.5 Typ der Transplantation

Vollorgan

Das Vollorgan bezeichnet eine komplette Leber, das einem Organspender postmortal entnommen und dem Empfänger orthotop transplantiert wird. Siehe Abbildung 5.

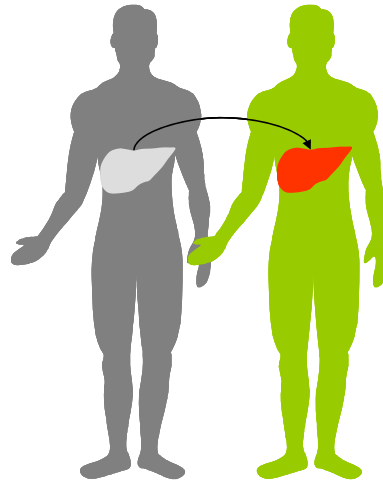


Abbildung 5: Transplantation eines Vollorgans (postmortale Spende) [31]

Domino-Leber

Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung (z.B. Familiäre amyloidotische Polyneuropathie), die erst nach mehreren Jahren zu sekundären Organschäden führt, können von einer postmortalen Lebertransplantation profitieren. Deren Leber jedoch kann im Rahmen einer Transplantation als Spenderleber entnommen werden und einem anderen Patienten transplantiert werden. Die Domino-Leberspenden gelten per se als eingeschränkt vermittelbare Organe [3] [31]. Siehe Abbildung 6.

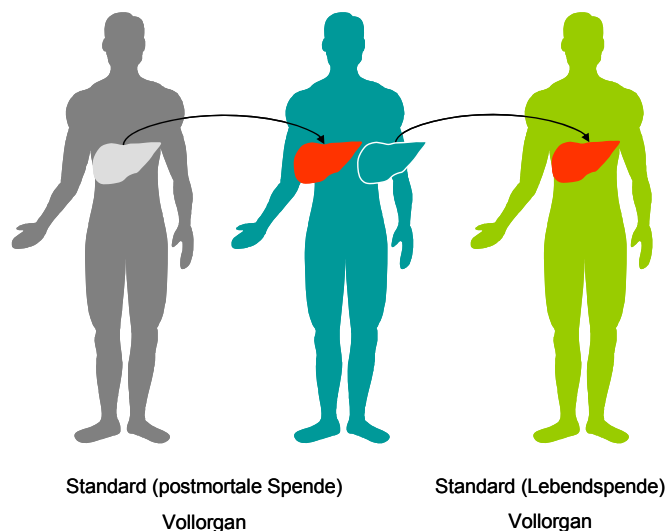


Abbildung 6: Domino-Lebertransplantation [31]

Leberlebendspenden

Die Lebendspenden werden in Transplantationen mit links-lateralen Segmenten II und III, linker Leberlappen mit Segmenten I-IV und den rechten Leberlappen mit Segmenten V-VIII unterteilt [31]. In zwei aufeinanderfolgenden Operationen wird einem Spender nach ausführlicher Voruntersuchungen der entsprechende Leberanteil entnommen und dem Empfänger transplantiert. Siehe Abbildung 7.

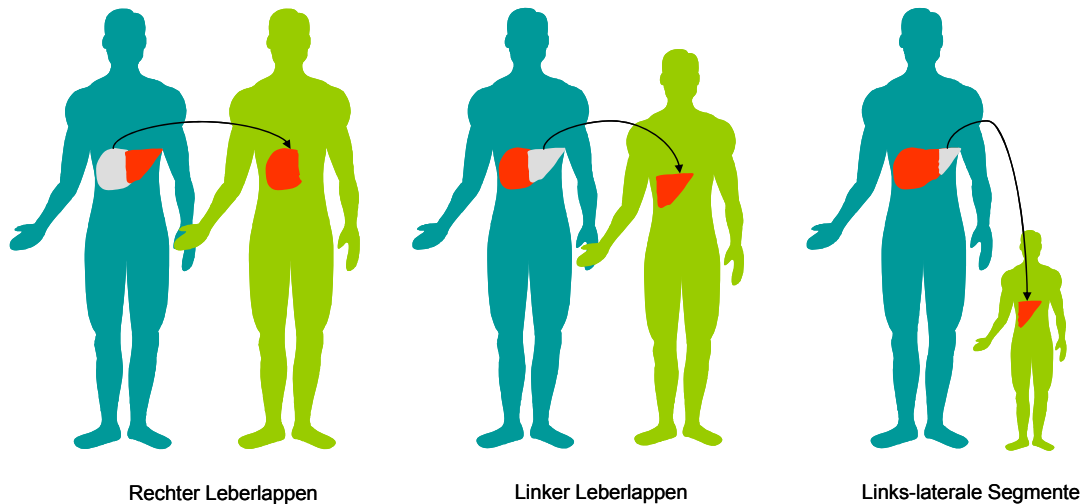


Abbildung 7: Formen der Leber-Lebendtransplantationen [31]

Split-Lebertransplantation

Im Fall von geeigneten Spenderorganen kann ein Transplantat für zwei Patienten genutzt werden, indem es geteilt wird. Diese Teilung sollte nach Möglichkeit von explantierenden und den implantierenden Ärzten gemeinsam durchgeführt werden. Dabei ist die Segmentverteilung zu beachten. Neben dem symmetrischen Lebersplit, gibt es den asymmetrischen Lebersplit, bei dem je nach Aufteilung ein Leberteile verbleibt, der nach dem beschleunigten Vermittlungsverfahren durch Eurotransplant weitergeleitet wird [3] (Abbildung 8).

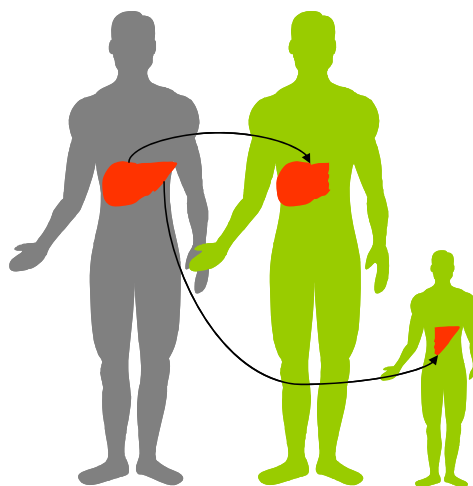


Abbildung 8: Lebertransplantation einem Teilorgan (Split-Leber) [31]

2.6 Beobachtungszeit nach der Transplantation

Um den Erfolg der Lebertransplantation in unterschiedlichen Stadien des HCC, innerhalb oder außerhalb der Milan- und den UCSF-Kriterien bewerten zu können, wurden die Rezidive der beobachteten HCC-Patienten, notwendige Re-Transplantationen und die dokumentierten Todesfälle und deren Ursache ausgewertet. Außerdem wurden die individuellen Überlebenszeiten nach der erfolgten Transplantation aufgezeichnet, um innerhalb der 15 einbezogenen Jahre zwischen 1997 und 2012 einen größeren Rahmen betrachten zu können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der jeweils stattgefundenen Transplantationen pro Jahr von 1997 bis zum Jahr 2012 stark anstiegen und somit für die Mehrheit der aufgezeichneten Fälle die Langzeitbeobachtung noch recht begrenzt war.

2.7 Datenerhebung

Die Daten der vorliegenden Patientenfälle wurden aus den stationären Krankenakten und den Akten des Transplantationszentrums des UKSH-Kiel gewonnen.

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft(R) Excel 2002.

Die Statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS für Macintosh (Version 21.0) Software (IMB Corporation, New York, USA). Alle metrischen Zahlen wurden als ganze Zahlen angegeben, Anteile an der Gesamtmenge in Prozenten und andere Werte mit ihren dazugehörigen Standardabweichungen. Die Verteilungen und die Dichte der ermittelten Daten wurde durch den Fisher-Exact-Test verglichen. Überlebenskurven der Patienten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Differenzen der Überlebenszeiten zwischen den betrachteten Gruppen, wurden durch den Log Rank Test ermittelt. Um die entscheidenden Faktoren für das Ergebnis zu identifizieren, wurde der Cox-Regressions-Test eingesetzt.

3 Ergebnisse

Es wurden jeweils die Daten innerhalb der **ELAS**-Ära und der **MELD**-Ära differenziert aufgezeigt, um den Effekt der Weiterentwicklung des präoperativen Stagings zu verdeutlichen.

3.1 Zahlen und Fakten der Patienten

Lebertransplantation in Kiel

In dieser Arbeit wurden insgesamt 101 Patienten betrachtet, die im Zeitraum von November 1997 bis November 2012 aufgrund einer Leberzirrhose oder einer anderen Lebererkrankung für eine Lebertransplantation im Transplantationszentrum Kiel gelistet wurden. Die Daten dieser Patienten wurden hinsichtlich der Diagnose **HCC** durchsucht. Einige von ihnen wurden ursprünglich aufgrund einer anderen Lebererkrankung für die Lebertransplantation gelistet, die vorerst im Vordergrund stand. So zum Beispiel eine Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion. Zu dieser Diagnose kam die Diagnose eines **HCC** dazu.

Fünf der beobachteten Patienten verstarben während der Wartezeit. Davon lag ein Todesfall in der **ELAS**-Ära mit einer unklaren Todesursache, während vier Patienten in der **MELD**-Ära verstarben. Darunter waren drei Fälle von Leberversagen und ein Tumorprogress zu verzeichnen.

Acht Patienten mussten von der Warteliste genommen werden. Sie wurden bei Eurotransplant NT (nicht transplantabel) gemeldet. In der **ELAS**-Ära waren zwei Fälle von extrahepatischer Manifestation des Tumors dafür ursächlich. In der **MELD**-Ära war dies bei drei Patienten zu verzeichnen, während je ein Fall von fortgesetztem Alkoholkonsum, ein Fall von fortgeschrittener Kardiomyopathie sowie ein Fall von verschlechtertem Allgemeinzustand des Patienten auftrat. Zum Ende der Datenerfassung (26.11.2012) waren sechs Patienten noch zur Lebertransplantation gelistet.

Von den beobachteten 101 Patienten bekamen 82 Patienten eine Leber transplantiert. Davon lagen 21 Transplantationen (26 %) in der **ELAS**-Ära und 61 (74 %) in der **MELD**-Ära.

Patienten gelistet zur L-Tx bei HCC
November 1997 bis November 2012
n = 101

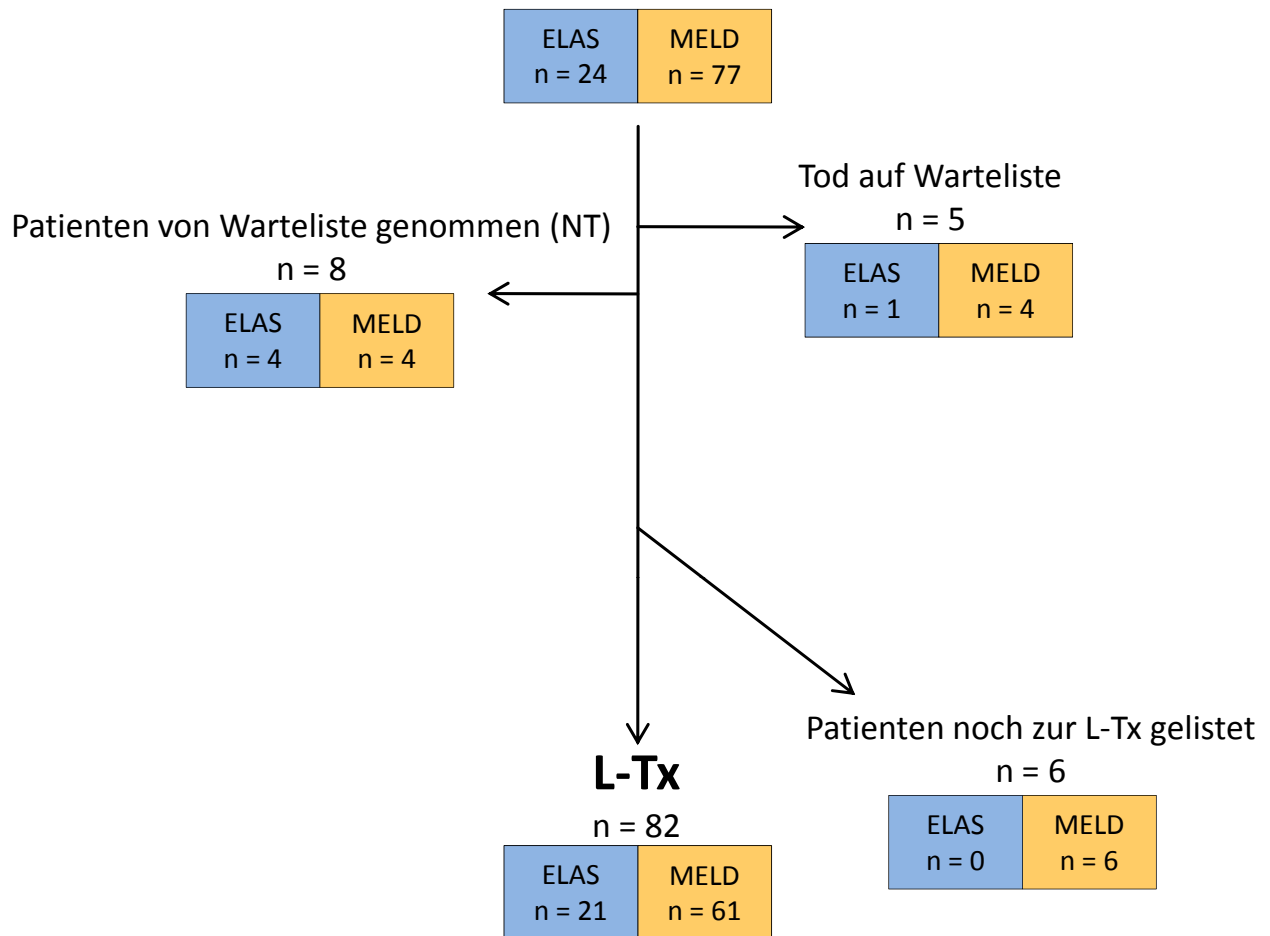


Abbildung 9: Überblick über alle zur Lebertransplantation aufgrund HCC gelisteten Patienten einschließlich der Patienten, die als nicht transplantabel (NT) bei Eurotransplant gemeldet werden mussten, während der Wartezeit verstorben sind oder zum Abschluss der Datenermittlung noch auf der Warteliste waren

Innerhalb der eingeschlossenen Jahre von November 1997 bis einschließlich November 2012 wurden insgesamt 503 Patienten einer Lebertransplantation am UKSH Kiel unterzogen. Während dieser Jahre wurde eine Veränderung der präoperativen Bewertung vorgenommen. Nach dem **ELAS**-System, das bis 15.11.2006 galt, wurde am 16.12.2006 das **MELD**-Score-System eingeführt. Ab dem Jahr 2007 war eine deutliche Steigerung der Lebertransplantationen am UKSH-Kiel insgesamt zu verzeichnen. Innerhalb der Jahre 1998 bis 2005 wurden pro Jahr 10 bis 29 Lebertransplantationen insgesamt durchgeführt. Ab dem Jahr 2006 war eine Steigerung auf 33 bis 64 Lebertransplantationen zu bemerken. Ein Grund dafür kann in der Option der Lebertransplantation bei Kindern, Leber-Lebendspenden und der vermehrten Transplantation von Split-Organen gesehen werden.

Im gleichen Zuge stieg jedoch auch der Anteil der Lebertransplantationen aufgrund der Diagnose

eines HCC. Waren es in den Jahren 1997 bis Dezember 2006 maximal acht Transplantationen und mehrere einzelne Jahre ohne eine Transplantation aufgrund von HCC, konnten seit Anfang 2007 je mindestens 8 Patienten pro Jahr von einer Lebertransplantation profitieren. Dieser Anstieg kann unter anderem durch die Weiterentwicklung des präoperativen Stagings begründet werden (Tabelle 10 und Abbildung 10)

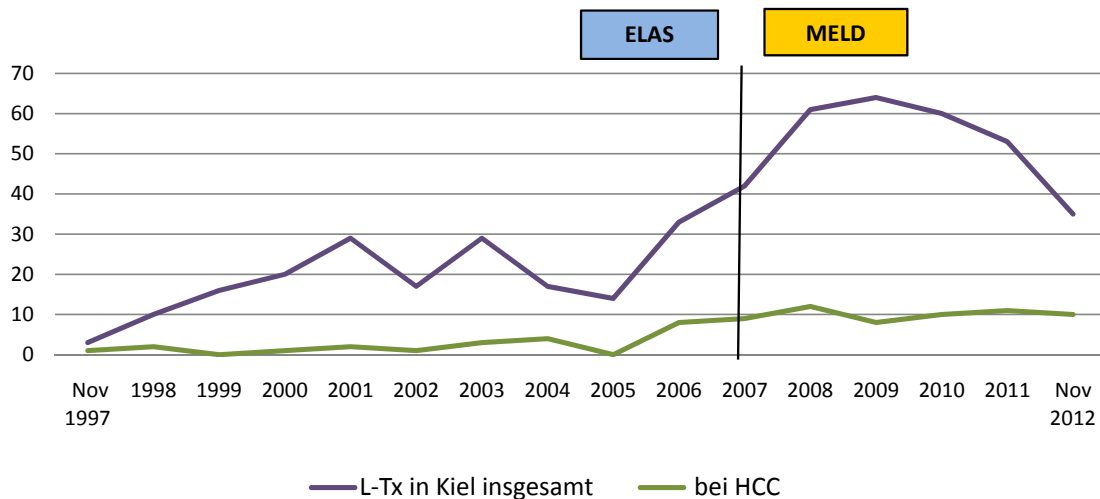


Abbildung 10: Überblick über Tendenzen der Lebertransplantationen insgesamt im Vergleich zu den Transplantationen bei HCC in Kiel Nov. 1997 bis Nov. 2012

L-Tx in Kiel	insgesamt n = 503	bei HCC n = 82 (16 %)
Nov 1997	3	1
1998	10	2
1999	16	0
2000	20	1
2001	29	2
2002	17	1
2003	29	3
2004	17	4
2005	14	0
2006	33	8
2007	42	9
2008	61	12
2009	64	8
2010	60	10
2011	53	11
Nov 2012	35	10

Tabelle 10: Überblick über Anzahl der Lebertransplantationen insgesamt im Vergleich zu den Transplantationen bei HCC in Kiel Nov. 1997 bis Nov. 2012

Eigenschaften der Patienten

Die beobachteten Patientengruppen wiesen zahlreiche verschiedene Eigenschaften auf, die hinsichtlich verschiedener Aspekte untersucht wurden. Um einen Überblick zu gewinnen, wurden im Folgenden (Tabelle 11) wesentliche Parameter der Patienten aufgezeigt.

Parameter		Ergebnisse von n= 82	ELAS-Ära	MELD-Ära
Geschlecht	männlich	60 (73 %)	17	43
	weiblich	22 (26 %)	4	18
Alter	Median	60,5 Jahre	57,5 Jahre	60,6 Jahre
	ältester	73 Jahre	69,9 Jahre	72,5 Jahre
	jüngster	34 Jahre	47,9 Jahre	34,4 Jahre
Indikationen für L-Tx	HCC	38 (46 %)	5	33
	HBV	6 (7 %)	3	3
	HCV	13 (16 %)	5	8
	HBV und HDV	2 (3 %)	1	1
	äthyltoxische Zirrhose	9 (11 %)	2	7
	kryptogene Zirrhose	3 (4 %)	0	3
	andere	11 (13 %)	5	6
Tumorstadien in Explantat n = 82	pT1	32 (39 %)	6	26
	pT2	26 (32 %)	7	19
	pT3	5 (6 %)	1	4
	kein HCC Nachweis	14 (17 %)	5	9
	unklar	5 (6 %)	3	2
Tumorstadien in Resektat n = 11	pT1	6	2	4
	pT2	2	0	2
	pT3	3	1	2
Anzahl der Tumore n = 82	1	42 (51 %)	9	33
	2	9 (11 %)	1	8
	3	10 (12 %)	3	7
	4	5 (6 %)	2	3
	multiple Knoten	8 (10 %)	1	7
	unklar	8 (10 %)	5	3
Mikrovaskuläre Invasion		11 (13 %)	3	8
Bridging-Therapie	keine	22 (27 %)	8	14
	TACE	36 (44 %)	3	33
	RFA und RITA	7 (9 %)	5	2
	PEI	14 (18 %)	7	7
	Sorafenib	1 (2 %)	0	1
Salvage-Resektion	insgesamt	22 (27 %)	8	14
Lebertransplantation	postmortal	76 (92 %)	21	54
	Lebensspende	7 (8 %)	0	7
Wartelistenzeit in Tagen				
postmortale Spende	maximal		1145 Tage	2020 Tage
	minimal		29 Tage	3 Tage
Lebensspende	maximal			134 Tage
	minimal			1 Tag
Rezidive	insgesamt	12 (15 %)	5	7
	davon extrahepatisch	5 (6 %)	2	5
Inzidentelle HCC		12 (15 %)	4	8

Tabelle 11: Überblick über beobachtete Patienten

Die Patienten, die in dieser Beobachtung aufgezeichnet wurden, hatten einen Altersdurchschnitt von $59,4 \pm 7,8$ Jahren. Der Altersmedian lag bei 60,5 Jahren. Der jüngste Patient war 34 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Es gab keinen großen Unterschied zwischen dem Altersmedian der Patienten

in der ELAS-Ära (57,5 Jahre) und dem Durchschnitt der Patienten der MELD-Ära (60,6 Jahre). Von den beobachteten Patienten ist keinem die High-Urgent-Stufe aufgrund eines akuten schlechten Zustandes zugeteilt worden, da es dafür keine Indikation innerhalb der untersuchten Patientengruppen gab.

Indikationen für die Lebertransplantation

Die Indikationen für eine Lebertransplantation bei den untersuchten Patienten sind in der Tabelle 12 und Abbildung 11 dargestellt.

Indikationen	insgesamt	ELAS	MELD
HCC in Zirrhose	38	5	33
HBV	6	3	3
HCV	13	5	8
HBV und HDV	2	1	1
äthyltoxische Zirrhose	9	2	7
kryptogene Zirrhose	3	0	3
andere	11	5	6

Tabelle 12: Indikationen der beobachteten Patienten für die Lebertransplantation

Dazu wurden jeweils die Diagnosen aufgezeigt, die zum Zeitpunkt der Listung zur Transplantation an Eurotransplant gemeldet wurden. In 38 Fällen (46 %) lag die Diagnose eines HCC in Leberzirrhose zu Grunde (ELAS n = 5; MELD n = 33), in 9 Fällen (9 %) war die äthyltoxische Leberzirrhose die Indikation für die Transplantation (ELAS n = 2; MELD n = 7), in 21 Fällen (26 %) eine virale Hepatitis (davon sechs Fälle der Hepatitis B-Virusinfektion) (ELAS n = 3; MELD n = 3), 13 Fälle der Hepatitis C-Virusinfektion (ELAS n = 5; MELD n = 8) und zwei Fälle Hepatitis-BD-Virusinfektion assoziiert (ELAS n = 1; MELD n = 1) und in drei Fällen war eine kryptogene Leberzirrhose (MELD n = 3) Grund für die Listung. Dazu kamen elf einzelne Fälle (13 %) von leberassoziierten Erkrankungen wie die Primäre biliäre Zirrhose (PBC) (ELAS n = 1; MELD n = 1), die Hämochromatose (ELAS n = 1), ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (MELD n = 1), das Budd-Chiari-Syndrom (MELD n = 1), sowie in vier Fällen eine autoimmune Leberzirrhose (ELAS n = 2; MELD n = 2). In zwei weiteren Fällen (ELAS n = 1; MELD n = 1) wurde ein akutes postoperatives Leberversagen als Grund für die Listung zur Lebertransplantation angegeben.

Bei 12 Patienten (13 %) wurde die Diagnose eines HCC erst nach der Transplantation durch die pathohistologische Auswertung des explantierten Organs gestellt. Diese Gruppe hat bezeichnend ein inzidentelles HCC.

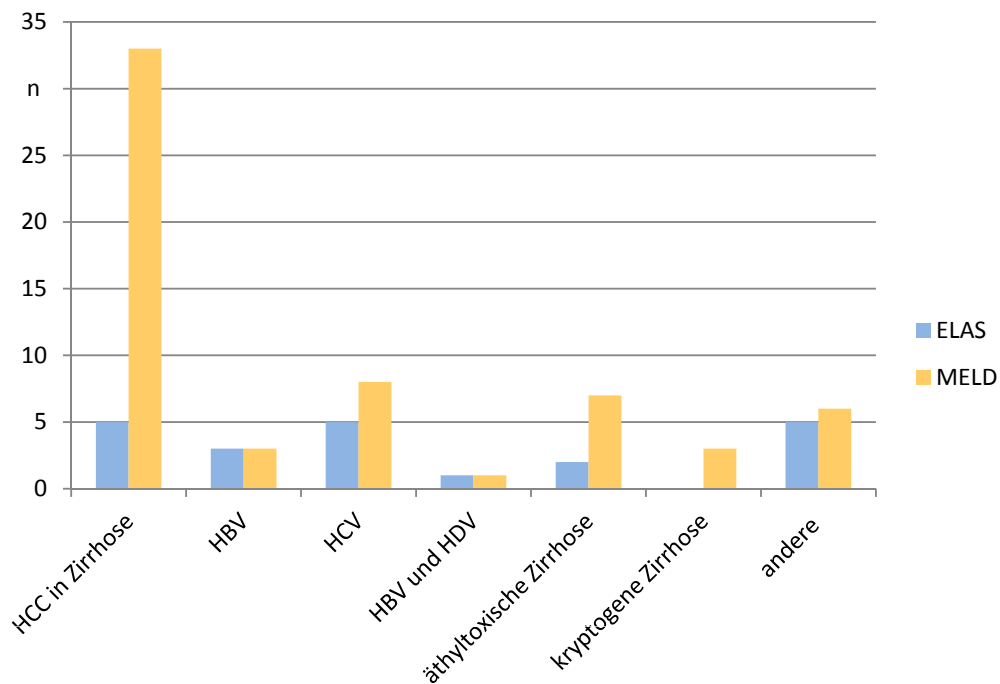


Abbildung 11: Indikationen für die Lebertransplantation

3.2 Tumordiagnostik

Die Diagnostik der **HCC**-Herde erfolgte präoperativ durch verschiedene bildgebende (radiologische) Verfahren und die Ermittlung von AFP-Laborwerten. Die Befunde führten zur Vermutung der Tumorgröße des **HCC**, dienten dem Staging und zur Beurteilung der Aktivität und Entwicklung des Tumors unter der Bridging-Therapie. Die radiologischen Befunde wurden mit den **mRECIST**-Kriterien bewertet, um ein Tumorprogress (**PD**), eine Remission (Komplette Remission (engl. Complete Remission) (**CR**)), eine partielle Remission (Partielle Remission (engl. Partial Remission) (**PR**)) oder ein Stabiles Stadium (**SD**) festzustellen (Tabelle 9). Außerdem dienten die radiologischen Befunde dazu, den Tumor in die Milan-Kriterien einzuordnen und damit die Listung zur Transplantation zu erwägen.

Bildgebende Verfahren

In dieser Arbeit wurden insgesamt 199 radiologische Befunde des UKSH-Kiel innerhalb der genannten 15 Jahre ausgewertet. Darin enthalten waren 114 CT-Befunde (**ELAS** n = 19; **MELD** n = 95), 46 MRT-Befunde (**ELAS** n = 12; **MELD** n = 34) und 27 Sonografie-Befunde (**ELAS** n = 11; **MELD** n = 16).

Dazu kamen innerhalb der **MELD**-Ära sechs externe CT-, vier externe Sonografie- und zwei externe MRT-Befunde, die in der chronologischen Auflistung aller Befunde berücksichtigt wurden. Diese externen Befunde wurden in der Regel zu Beginn der Beobachtung von den zuweisenden Praxen oder Krankenhäusern angefertigt, bevor die Patienten zur Weiterbehandlung in das Transplantationszentrum Kiel überwiesen wurden. Die Anzahl der jeweiligen radiologischen Befunde ist in Abbildung 12 und Tabelle 13 zu sehen.

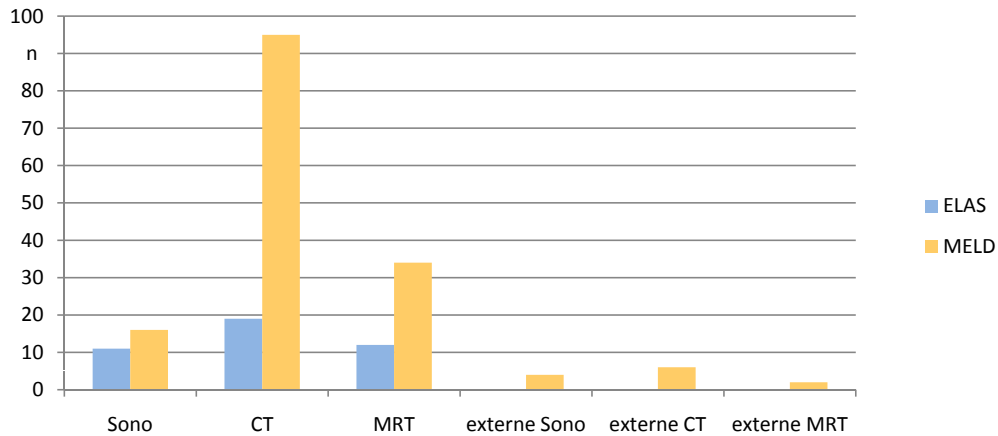


Abbildung 12: Überblick über Anteile der durchgeführten bildgebenden Verfahren

Ausgewertete radiologische Befunde			
	insgesamt: 199	ELAS	MELD
Sono	27	11	16
CT	114	19	95
MRT	46	12	34
externe Sono	4	0	4
externe CT	6	0	6
externe MRT	2	0	2

Tabelle 13: Bildgebende Verfahren im Überblick

AFP-Laborwert

Um die Tumoraktivität zu beurteilen, wurde das Alpha-Feto-Protein (AFP) zu Beginn der Behandlung bei den Patienten untersucht, welche die Diagnose des **HCC** gestellt bekamen. Bei 7 (9 %) der Patienten war dieser Wert über 200 ng/l erhöht, während 43 (52 %) AFP-Werte bis 200 ng/l aufwiesen. Bei 31 Patienten (38 %) wurde initial kein AFP-Wert untersucht. (Abbildung 13)

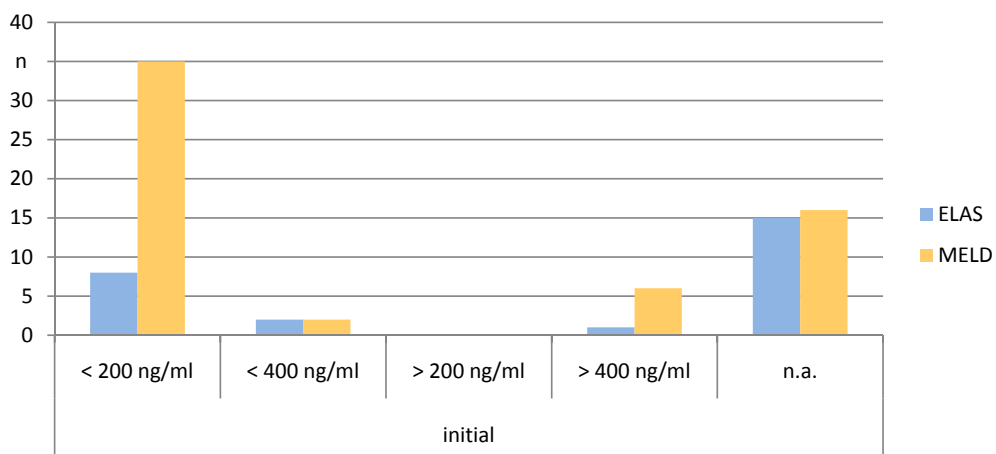


Abbildung 13: AFP-Werte zu Beginn der Therapie

Die folgenden AFP-Untersuchungen während der Wartelistenzeit und der Therapie durch Bridging-Verfahren gaben einen Anhalt über die Entwicklung des Tumors. Es wurden in fünf Fällen (6 %) individuelle AFP-Anstiege im Verlauf der Beobachtung verzeichnet, in sieben Fällen (9 %) abfallende Tendenzen dokumentiert, was auf eine abnehmende Vitalität des Tumors hindeutete, jedoch nicht als beweisend zu werten war. (Tabelle 14 und Abbildung 14).

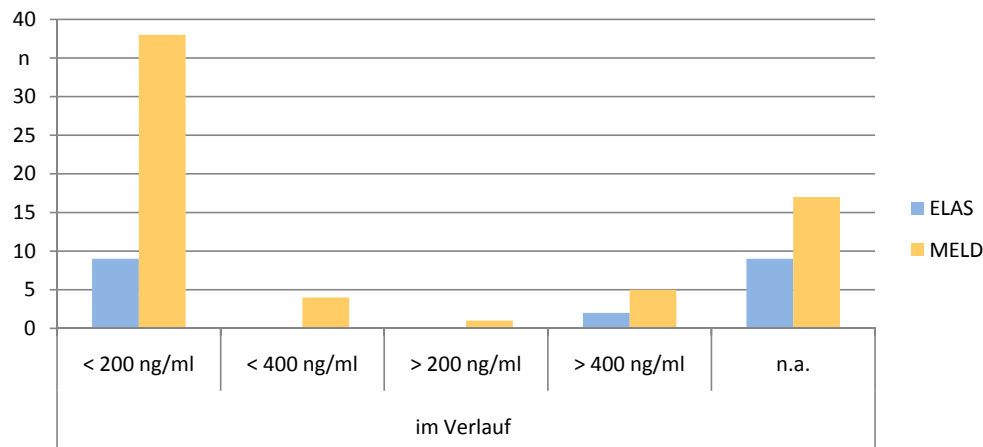


Abbildung 14: AFP-Werte im Verlauf der Therapie

	AFP-Werte	ELAS	MELD
initial	< 200 ng/ml	8	35
	< 400 ng/ml	2	2
	> 200 ng/ml	0	0
	> 400 ng/ml	1	6
	leer	15	16
im Verlauf	< 200 ng/ml	9	38
	< 400 ng/ml	0	4
	> 200 ng/ml	0	1
	> 400 ng/ml	2	5
	leer	9	17

Tabelle 14: AFP-Laborwerte zu Beginn und im Verlauf der Therapie

3.3 Bridging-Therapie

Die untersuchten Patienten wurden zum Teil mit einer Bridging-Therapie behandelt, um die Wartezeit bis zur die Lebertransplantation zu überbrücken. Es wurden die Verfahren der TACE, der RFA und der PEI angewandt. Besonders die TACE wurde in Serie zur Behandlung eingesetzt, jeweils mit einem Abstand von ca. vier Wochen.

Am UKSH-Kiel wurden insgesamt 48 (59 %) der 82 beobachteten Patienten einer Bridging-Therapie unterzogen. Davon wurden 36 (44 %) Patienten mit der TACE behandelt, drei dieser Patienten (14 %) waren in der ELAS-Gruppe, während die verbleibenden 33 Patienten (54 %) in der MELD-Score-Gruppe lagen. Somit ist Bedeutung der TACE für die HCC-Patienten im Vorfeld der Transplantation gestiegen.

Alternativ zur TACE wurde bei 14 (17 %) Patienten die PEI-Therapie durchgeführt. Je sieben Patienten (38 %) waren in der ELAS- und sieben Patienten (11,5 %) in der MELD-Score-Gruppe. Somit war dieses Verfahren die zweithäufigste angewandte lokal-ablative Therapie.

Die RFA wurde insgesamt bei sieben Patienten (8,5 %) eingesetzt. Davon lagen fünf Patienten (24 %) in der ELAS-Gruppe und zwei Patienten (3 %) in der MELD-Score-Gruppe. Daran ist zu erkennen, dass insgesamt die Anwendung dieser Therapie bei HCC im Laufe der Zeit abgenommen hat.

Somit konnte man insgesamt feststellen, dass die Leberteilresektion neben der TACE am häufigsten in der MELD-Score-Ära als Bridging-Therapie angewandt wurde. Dazu kam die Beobachtung, dass mehrere Patienten multimodal mit Kombinationen der einzelnen Verfahren behandelt wurden, die sich ergänzten, wie beispielsweise eine TACE mit nachfolgender Resektion.

Alternativ zu diesen Therapieansätzen wurde bei einem Patienten (1,6 %) in der MELD-Score-Ära eine Chemotherapie mit Sorafenib durchgeführt. (Tabelle 15).

Ein Anteil von 22 Patienten (27 %) wurde nicht durch eine Bridging-Therapie behandelt, weil sie beispielsweise ein inzidentelles HCC hatten (12 Patienten = 14 %), das präoperativ nicht festgestellt wurde. Somit wurden diese Patienten nicht tumorbezogen therapiert. Innerhalb der ELAS-Ära waren vier Fälle (19 %) von inzidentellen HCC zu verzeichnen, während es in der MELD-Score-Ära acht Patienten (13 %) waren.

Bridging	insgesamt	ELAS	MELD
keine Therapie	22 (27 %)	8	14
TACE	36 (44 %)	3	33
RFA und RITA	7 (9 %)	5	2
PEI	14 (18 %)	7	7
Sorafenib	1 (2 %)	0	1
Salvage-Resektion	22 (27 %)	8	14

Tabelle 15: Bridging-Therapie bei beobachteten Patienten während der Wartelistenzeit

Alternativ zu dem Konzept der Bridging-Therapie wurde bei 22 (27 %) Patienten im Vorfeld der Transplantation eine primäre chirurgische Leberteilresektion durchgeführt. Darunter waren acht Patienten (38 %), die der ELAS-Gruppe zu zuordnen sind und 14 Patienten (23 %), die zur MELD-Score-Gruppe gehören. Diese Therapiekonzepte wurden präoperativ angesetzt, jedoch getrennt von den lokal-ablativen und der systemischen Therapie durch Sorafenib betrachtet.

Nach einer abgelaufenen TACE wurde in ca. vierwöchigem Abstand eine radiologische Untersuchung durchgeführt, die den Erfolg des stattgefundenen Eingriffs beurteilen sollte. Diese Befunde wurden anhand der mRECIST-Kriterien von erfahrenen Radiologen des UKSH Kiel ausgewertet und dokumentiert (siehe 2.3.3). Das Ansprechen auf die Bridging-Therapie konnte bei 93 % (n = 64) der Patienten, die behandelt wurden, nachgewiesen werden. Dieser Anteil der Patienten wurde einem stabilen Stadium (SD), einer teilweisen Remission (PR) oder gar mit einer kompletten Remission (CR) zugeordnet.

Ein Progress (PD) der Erkrankung wurde in fünf Fällen (7 %) festgestellt. Davon lagen drei Fälle

in der **ELAS**-Gruppe und zwei Fälle in der **MELD**-Score-Ära. Diese fünf Patienten hatten einen Tumorprogress trotz der Bridging-Therapie zu verzeichnen. Darin enthalten waren zwei Fälle (3 %) von Progress nach einer erfolgten Resektion, einer (1 %) nach **TACE** und einer (1 %) nach einer kombinierten Therapie aus **RFA** und **PEI**. Ein Patient wurde nicht mit einer Bridging-Therapie behandelt und hatte nach den mRECIST-Kriterien ein Tumorprogress (**PD**). Siehe Tabelle 16.

Progressive Disease		ELAS	MELD
PD nach Bridging	n = 4 (6 %)	2	2
PD nach TACE	1	0	1
PD nach Resektion	2	1	1
PD nach RFA und PEI	1	1	0
PD ohne Bridging	n = 1 (1 %)	1	0

Tabelle 16: Tumorprogress (PD) nach einer erfolgten Bridging-Therapie bei 5 Patienten

Bei Patienten, die mit **TACE** vor der Lebertransplantation behandelt wurden, war ein positives Ansprechen von 97 % auf die Therapie zu verzeichnen. Davon lagen 32 Patienten in der **MELD**-Gruppe. Dies entsprach einem Anteil von 97 % der mit **TACE** behandelten Patienten der **MELD**-Gruppe. Weitere drei Patienten mit positivem Ansprechen auf **TACE** waren in der **ELAS**-Gruppe zu verzeichnen, dies betraf insgesamt alle behandelten Patienten in dieser Gruppe. (Tabelle 17).

mRECIST	insgesamt n = 69	ELAS	MELD
PD	5 (7 %)	3	2
SD	21 (30 %)	3	18
PR	22 (32 %)	6	16
CR	21 (30 %)	5	16

Tabelle 17: Bewertung des Tumoransprechens auf die Therapie mittels der mRECIST-Kriterien auf Patienten (n = 70) mit Ausnahme der inzidentellen HCC (n = 12)

3.4 Transplantierte Organe

Am UKSH-Kiel wurden 82 Patienten zwischen 1997 und November 2012 aufgrund von HCC einer Lebertransplantation unterzogen. Bei 12 von diesen Patienten konnte die Diagnose eines HCC erst nach der Transplantation mittels der pathohistologischen Auswertung gestellt werden. Diese Patienten hatten ein inzidentelles HCC.

Organangebote

Die jeweiligen Organe wurden von Eurotransplant vermittelt. Dabei handelte es sich um verschiedene Organangebote, die in der Tabelle 18 dargestellt sind.

Organangebote	insgesamt	ELAS	MELD
Zentrumsangebote Vollorgan	39 (48 %)	2	37
Zentrumsangebot Splitorgan	6 (7 %)		6
Domino-Organ	1 (1 %)		1
Primärangebot Vollorgan	28 (24 %)	19	9
Primärangebot Splitorgan	2 (2 %)		2
Lebendspenden	6 (7 %)		6

Tabelle 18: Organangebote der transplantierten Leberspenden

Insgesamt wurden 45 (55 %) der Patienten mit einem Zentrumsangebot versorgt. Das betraf zwei Patienten in der ELAS-Ära (9,5 %) und 43 Patienten (70,5 %) in der MELD-Score-Ära. Darunter waren 39 Patienten (48 %), die ein Vollorgan und sechs Patienten, die ein Splitorgan transplantiert bekamen. Dabei kamen durch Voruntersuchungen der Organe nur Fälle der Kategorie Erweiterte Spenderkriterien (engl. Extended Criteria Donor) (ECD)-Organen ohne makrovaskuläre Stenose zum Einsatz.

Weitere 28 Patienten (34 %) sind mit einem Primärangebot versorgt worden, 19 Patienten (23 %) während der ELAS-Ära und 11 Patienten (13 %) in der MELD-Score-Ära. Neben diesen Transplantationen wurden drei weitere durch Domino-Organen ermöglicht, zwei davon in der ELAS-Ära als Primärorgan und eines in der MELD-Ära. Die Leber-Lebendtransplantationen wurden innerhalb der MELD-Ära in sechs Fällen (7 %) durchgeführt.

Wartezeit

Die Zeit zwischen der Listung bis zur Lebertransplantation wies bei den untersuchten Patienten eine große Bandbreite auf. Generell ist festzustellen, dass die Patienten, die eine Leber-Lebendspende oder ein Zentrumsangebot bekamen, signifikant weniger warten mussten, als die Empfänger eines primären Organangebotes ($p = 0,31e-04$).

In der Tabelle 19 ist jeweils die Wartelistenzeiten bei den einzelnen Patienten bezogen auf den Typ des Spenderorgans zu erkennen.

Wartezeit	ELAS	MELD
Vollorgan	max. 1145 Tage	max. 2020 Tage
	mind. 29 Tage	mind. 3 Tage
Split-Organ/ Domino-Organ		max. 1508 Tage
		mind. 10 Tage
Lebendspende		max. 134 Tage
		mind. 1 Tag

Tabelle 19: Wartezeit der beobachteten Patienten für eines neues Organ nach Organtyp aufgeteilt

Die Zentrumsangebote wurden nach den spezifischen Spenderkriterien differenziert. Aufgrund verschiedener spenderassoziierter Faktoren sind deren Organe als eingeschränkt vermittelbare Organe eingestuft worden. Die Ursachen waren ein fortgeschrittenes Alter des Spenders über 65 Jahre (n = 11), eine Intensivtherapie mit Beatmung über sieben Tage (n = 11), Laborwerte der Leber mindestens dreifach erhöht (n = 8), Laborwert Natrium über 165 mmol/l (n = 2), BMI über 30 (n = 6), Tumorerkrankung in der Vorgeschichte (n = 4), Sepsis (n = 3), Protein S Mangel (n = 1), anti-HBc positiver Nachweis im Blut (n = 1) und histologisch gesicherte Fettleber über 40 % (Steatosis) (n = 5). Manche der Spender erfüllten mehrere der kritischen Faktoren. Siehe Tabelle 20.

Spenderassozierte Faktoren	
Alter > 65 Jahre	n = 11
Intensivtherapie	n = 11
Leberparameter mind. 3fach erhöht	n = 8
Natrium >165 mmol/l	n = 2
BMI > 30	n = 6
Tumor in Vorgeschichte	n = 4
Sepsis	n = 3
Protein S Mangel	n = 1
anti-HBc positiv	n = 1
Fettleber	n = 5

Tabelle 20: Spenderassozierte Ursachen für eingeschränkt vermittelbare Organe, teilweise Mehrfachnennung

3.5 MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation

Für alle Patienten wurde im Rahmen dieser Untersuchung der labMELD-Score ermittelt, insbesondere auch für diejenigen Patienten, die zeitlich zugeordnet in der ELAS-Ära lagen. Somit konnten dann die MELD-Scores miteinander verglichen werden. Der durchschnittliche labMELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 13,7 +/- 6,9 (ELAS 11,24 +/-3,8; MELD 13,8 +/-7). Es ist keine signifikante Differenz zwischen diesen beiden Scores zu den unterschiedlichen Bewertungszeiträumen zu erkennen ($p = 0,615$).

3.6 Pathohistologische Auswertung

TNM-Klassifikation

Nach der erfolgten Lebertransplantation wurden die explantierten Organe in dem Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel pathohistologisch untersucht. Dabei wurden jeweils das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation und die biologischen Eigenschaften des Tumors wie beispielsweise die Differenzierung des Gewebes beurteilt. Die Auswertung der Befunde ist in Abbildung 15 dargestellt.

Den größten Anteil bildeten 38 (46 %) solide Tumore (pT1) ohne Gefäßinvasion (ELAS $n = 9$ (11 %); MELD $n = 29$ (35 %)). Zahlenmäßig folgte der Anteil von Tumoren in der Kategorie pT2 als solitäre Tumore mit Gefäßinvasion oder multiple Tumore, keiner größer als 5 cm in 28 Fällen (34 %) (ELAS $n = 7$ (9%), MELD $n = 21$ (26 %)). In sieben Fällen (6%) wurde das HCC in die Kategorie pT3 eingeordnet, als multiple Tumore mit mehr als 5 cm Ausdehnung, oder Tumore mit Befall eines größeren Astes der Vena portae oder der Venae hepaticae (ELAS $n = 2$ (2,4 %), MELD $n = 6$ (7,3 %)).

Teilweise war ein zuvor diagnostiziertes HCC im Explantat nicht mehr nachzuweisen (MELD $n = 5$ (6 %)). In der ELAS-Ära wurden außerdem drei Befunde erfasst, in denen das Tumorstadium im Explantat nicht sicher klassifiziert werden konnte. In der MELD-Ära war dies in zwei Befunden der Fall.

In einigen Fällen konnte in der pathohistologischen Auswertung die Effizienz der Vorbehandlung des HCC sowohl durch eine Bridging-Therapie als auch durch eine erfolgte Resektion von Tumorherden aufgezeigt werden. Nach einer Bridging-Therapie waren in vier (5 %) Organen kein HCC im Explantat mehr nachweisbar. Nach einer operativen Resektion war dies bei 11 (13 %) Patienten der Fall. Oft jedoch waren die narbigen Gewebeveränderungen innerhalb der explantierten Organe noch deutlich sichtbar, so dass diese Befunde in der pathohistologischen Beschreibung als ypT0 oder ypT1 festgehalten wurden und somit der pT0 bzw. pT1 Klasse zugeordnet wurden. (Abbildung 15).

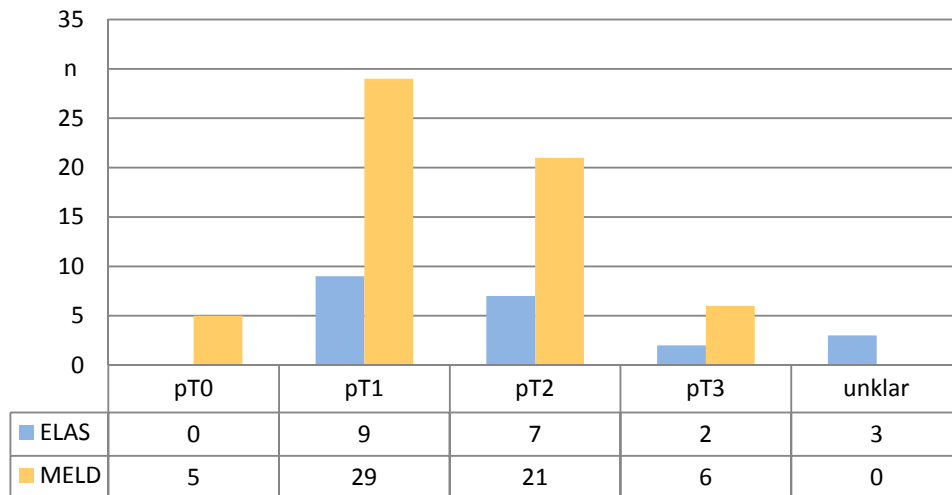


Abbildung 15: Auswertung der Explantate und Resektate mit den entsprechenden Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation

Anzahl der Tumorherde in einem Organ

In Hinblick auf die folgenden Auswertungen des Zutreffens der Milan- und UCSF-Kriterien wurde die Anzahl der Tumore in den jeweiligen Explantaten ermittelt, da sich diese benannten Kriterien jeweils auf die Anzahl der Tumore beziehen. Die Ergebnisse der pathohistologischen Auswertung hinsichtlich der Tumoranzahl in den Explantaten sind in Abbildung 16 dargestellt.

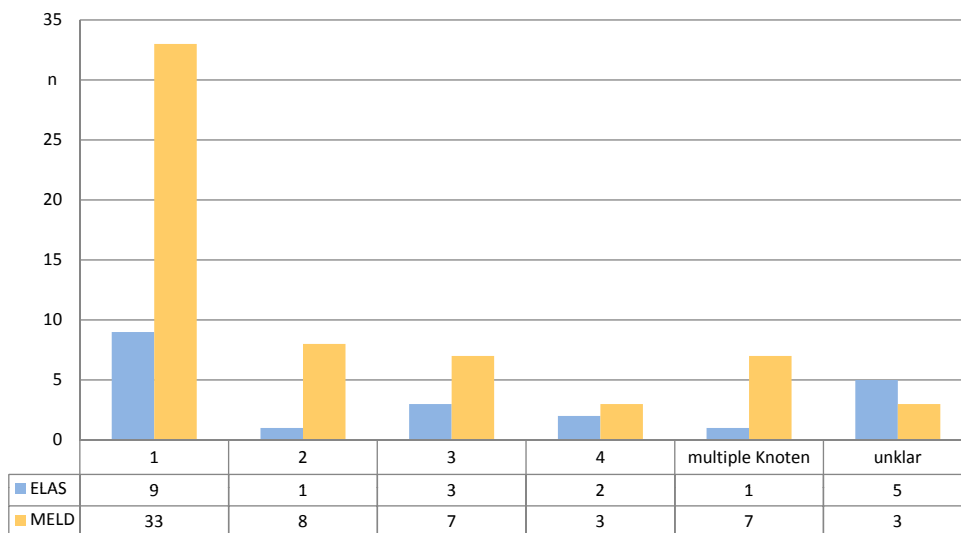


Abbildung 16: Anzahl der HCC-Herde in den explantierten Organen

3.7 Vergleichende Untersuchungen zu den Milan- und den UCSF-Kriterien

Der aktuell bestehende Organmangel fordert eine genaue Auswahl der Patienten mit HCC, die zur Lebertransplantation geeignet sind. Dies erfolgt über die Milan-Kriterien, die deutschlandweit eingesetzt werden. In diesem Kapitel werden diese Kriterien auf ihr Zutreffen in der radiologischen Untersuchung ausgewertet und den Ergebnissen der pathohistologische Auswertung entgegengestellt. Zusätzlich wurden die alternativ vorgeschlagenen Kriteriengruppen der UCSF- (siehe Kapitel 1.2.3) an die Befunde angelegt.

Die Milan-Kriterien sind momentan in Deutschland zugelassen und regeln neben den Richtlinien der Bundesärztekammer grundsätzlich die Zulässigkeit der Indikation der Lebertransplantation bei HCC. Sie beziehen sich auf die Tumorgröße und Anzahl der Herde in der Leber. In Abbildung 21 ist dargestellt, wie viele der Tumore der untersuchten Patienten dieser Arbeit innerhalb der Milan-Kriterien lagen. Diese Zuordnung wurde über die Auswertung der radiologischen Befunde zu Beginn der Beobachtung festgestellt. Dabei zeigte sich Zutreffen der Milan-Kriterien bei 39 (48 %) Patienten, während die 39 (48 %) Patienten Tumore aufwiesen, die außerhalb dieser Kriterien lagen. Bei einer Gruppe von vier Patienten (5 %) der ELAS-Ära konnte sich aufgrund der vorliegenden Befunde keine genaue Zuordnung angegeben werden.

Milan-Kriterien in radiologischen Befunden	insgesamt	ELAS	MELD
in	39 (48 %)	11	28
out	39 (48 %)	6	33
unklar	4 (5 %)	4	0

Tabelle 21: Zuordnung der radiologischen Befunde zu den Milan-Kriterien

Im Anschluss an die Transplantation fand die pathohistologische Auswertung der Explantate statt, die ebenfalls noch einmal den Milan-Kriterien unterzogen wurde. Hier zeigte sich, dass der Tumor bzw. die Tumore von 52 (63 %) Patienten innerhalb der Milan-Kriterien lagen (ELAS n = 15 (71,4 %); MELD n = 37 (60,7 %)). Bei 27 (28 %) Patienten war schlussendlich zu sehen, dass deren Lebertransplantation außerhalb der Milan-Kriterien lag (ELAS n = 3 (14 %); MELD n = 24 (39,9 %)). Weitere drei (3,7 %) Patienten der ELAS-Ära waren nicht sicher zu klassifizieren (Tabelle 22).

Milan-Kriterien in pathologischen Befunden	insgesamt	ELAS	MELD
in	52 (63 %)	15	37
out	27 (33 %)	3	24
unklar	3 (4 %)	3	0

Tabelle 22: Zuordnung der pathohistologischen Befunde der Explantate zu den Milan-Kriterien

Mehrere Arbeitsgruppen schlagen erweiterte Kriterien zur Indikationsstellung der Lebertransplantation bei HCC vor. Dazu gehören die UCSF-Kriterien. Diese wurden im Rahmen der Untersuchung der Patienten dieser Arbeit angewandt. Dabei stellte sich heraus, dass alle Tumore bildmorphologisch innerhalb der UCSF-Kriterien lagen.

Das Zutreffen der UCSF-Kriterien zeigte sich auch bei Patienten, die aus den Milan-Kriterien pathohistologisch herausfielen, jedoch innerhalb der UCSF-Kriterien transplantiert wurden. Hierzu ist das Zutreffen der UCSF-Kriterien in den Explantaten in der Tabelle 26 aufgezeigt. Die kritische Betrachtung dieser Kriterien kann dazu dienen, ein den Milan-Kriterien vergleichbares System zur Stellung der Indikation der Lebertransplantation vorzuschlagen oder einzuführen.

UCSF-Kriterien in pathohistologischem Befund	ELAS	MELD
in	15	42
out	3	19

Tabelle 23: Zutreffen der UCSF-Kriterien innerhalb der ELAS-Ära und MELD-Ära bezüglich der pathohistologischen Befunde

Sensitivität und Spezifität

Mit Hilfe einer Vierfeldertafel in Tabelle 24 wurden die Ergebnisse aller betrachteten Patienten auf einen Blick dargestellt.

Die radiologischen Befunde wiesen in 39 (48 %) Fällen eine Übereinstimmung mit den Befunden der pathohistologischen Untersuchungen auf.

Daraus ergibt sich die Spezifität von 69,2 % und eine Sensitivität von 60,7 %, mit einem positiv prädiktiven Wert von 0,79 und einem negativ prädiktiven Wert von 0,47.

ELAS und MELD		Histopathologische Befunde	
		Milan-in	Milan-out
Radiologische Befunde	Milan-in	31	8
	Milan-out	20	18
	n.a.	5	

Tabelle 24: 4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der ELAS- und der MELD-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde

Innerhalb der **ELAS**-Ära wurde die Sensitivität mit 57 % ermittelt. Der positiv prädiktive Wert lag bei 0,8. Die zugrundeliegende Vierfeldertafel ist in Tabelle 25 dargestellt.

ELAS		Histopathologische Befunde	
		Milan-in	Milan-out
Radiologische Befunde	Milan-in	8	2
	Milan-out	6	0
	n.a.	5	

Tabelle 25: 4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der ELAS-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde

Ebenso wurde auch für die **MELD**-Ära eine differenzierte Auswertung der Spezifität 75 % und Sensitivität 62 % vorgenommen. Der positiv prädiktive Wert ist 0,79, während der negativ prädiktive Wert 0,56 beträgt. Diese Ergebnisse ergeben sich aus der Vierfeldertafel, die in Tabelle 26 festgehalten ist.

MELD		Histopathologische Befunde	
		Milan-in	Milan-out
Radiologische Befunde	Milan-in	23	6
	Milan-out	14	18
	n.a.	0	

Tabelle 26: 4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der MELD-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde

3.8 Beobachtungen nach der Lebertransplantation

In der Auswertung der Ereignisse nach einer Transplantation wurden verschiedene Aspekte betrachtet und deren Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate und das tumorfreie Überleben der Patienten über fünf Jahre mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Außerdem wurden Faktoren untersucht, die das Auftreten von Rezidiven begünstigen. Dabei spielten die Größe des Tumors, die Anzahl der Herde innerhalb der Leber, die mikrovaskuläre Infiltration durch Tumorzellen des HCCs und das Auftreten von Rezidiven nach der Transplantation eine Rolle.

Des Weiteren wurden Faktoren untersucht, die in Assoziation mit der Transplantation zu sehen waren. Dazu gehörten die Wartezeit auf ein Organ und die Art der Organallokation.

So zeigte sich die 5-Jahresüberlebensrate insgesamt bei den beobachteten Patienten bei 76,8 % (ELAS-Ära 61,9 %, MELD-Ära 82 %). Demnach hatten die Patienten innerhalb der MELD-Ära eine etwas bessere Überlebensrate, jedoch kein signifikant besseres Überleben ($p = 0,91$).

Bei 89 % der beobachteten Patienten konnte insgesamt ein tumorfreies Überleben über fünf Jahre verzeichnet werden. Davon waren 90,5 % der Patienten in ELAS-Ära betroffen und 88,5 % der Patienten der MELD-Ära. Dabei ist kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen erkennbar ($p = 0,363$).

3.8.1 Perioperative Mortalität

Die perioperative Mortalität lag bei 5 % insgesamt ($n = 4$), davon waren zwei Patienten in der ELAS- und zwei Patienten in der MELD-Ära betroffen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,270$). Die Ursachen, die Art der zuvor transplantierten Organe und der zeitliche Abstand zur Transplantation sind in der Tabelle 27 aufgezeichnet. Drei der Patienten verstarben in zeitlichem Abstand von über 19 Tagen nach der Transplantation an einer primären Organdysfunktion der transplantierten Leber (ELAS $n = 2$, MELD $n = 1$), während ein Patient innerhalb der MELD-Ära durch eine Portalvenenthrombose am Tag der Transplantation verstarb.

Ära	insgesamt $n = 4$	Art der Organallokation	Zeit nach LTx (in Tagen)	Todesursache
ELAS	Patient Nr. 1	Primärangebot	39	Primäre Organdysfunktion
	Patient Nr. 2	Primärangebot	19	Primäre Organdysfunktion
MELD	Patient Nr. 3	Primärangebot	20	Primäre Organdysfunktion
	Patient Nr. 4	Zentrumsangebot	0	Portalvenen - thrombose

Tabelle 27: Die perioperative Mortalität in den verzeichneten Fällen ($n = 4$)

3.8.2 Einfluss von tumorassoziierten Faktoren auf das Überleben

Tumorgröße und Anzahl der Herde

Im Rahmen der Untersuchungen wurden die Größenparameter des Tumors hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben des Patienten nach einer erfolgten Transplantation betrachtet.

Patienten, die mehrere Tumorherde in ihrer Leber aufwiesen, zeigten eine signifikant geringere 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0,045$) (Abbildung 17) und eine geringe tumorfreie Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren ($p = 0,008$) im Vergleich zu Patienten, bei denen nur einen Tumorherd verzeichnet wurde.

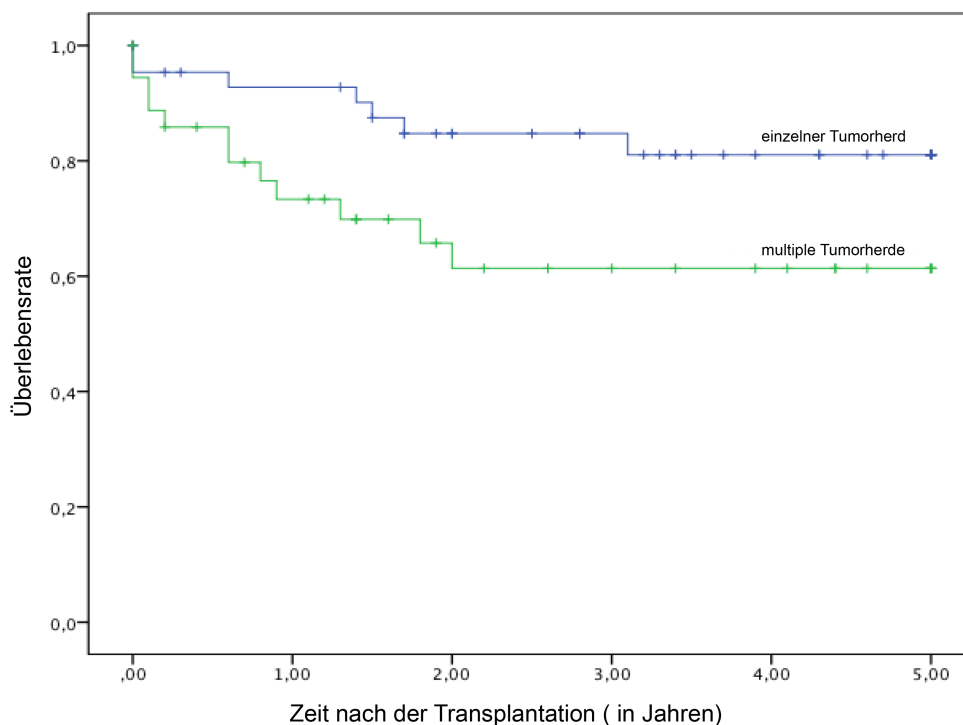


Abbildung 17: 5-Jahresüberlebensrate der Patienten hinsichtlich der Tumoranzahl, getrennt nach einzelner bzw. multipler Tumorherden ($p = 0,045$) [15].

Der Durchmesser der Tumorherde zeigt sich als signifikant ($p = 0,02$) auf die tumorfreie Überlebenszeit der Patienten nach einer Transplantation. Dabei wurde eine Grenze von 8 cm entsprechend der UCSF-Kriterien 1.2.3 als folgenreich betrachtet. Patienten, die einen einzelnen Tumorherd oder mehrere Herde mit einem summierten Durchmesser von über 8 cm im pathohistologischen Befund aufwiesen, zeigten eine geringere tumorfreie Überlebensrate als Patienten, deren einzelner Tumorherd oder die Summe der Durchmesser mehrerer Herde weniger als 8 cm maß. (Abbildung 18)

Jedoch zeigte sich die 5-Jahresüberlebensrate bei einem Gesamtdurchmesser des Tumors von über 8 cm nicht als signifikant schlechter ($p = 0,285$).

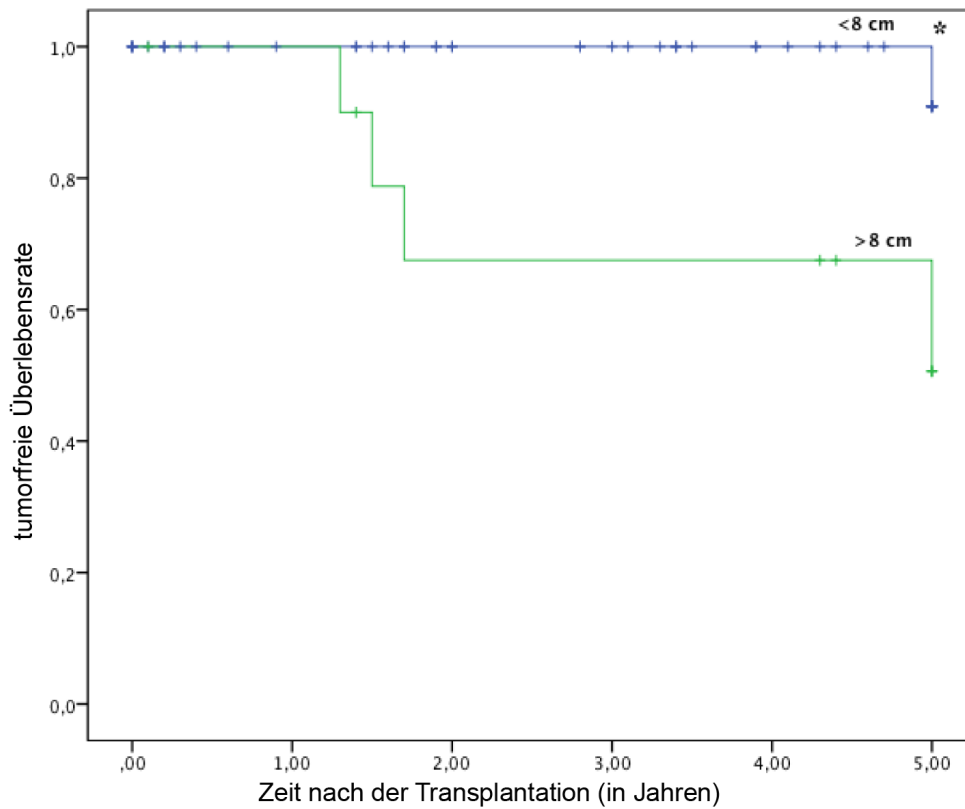


Abbildung 18: Tumorfreies 5-Jahres-Überleben der Patienten in Bezug auf die Gesamtgröße des Tumors. Dabei wurde die Grenze von 8 cm gesetzt ($p = 0,001$) [15].

Mikrovaskuläre Infiltration

In der pathohistologischen Auswertung der Explantate der Organe wurde die mikrovaskuläre Infiltration durch den Tumor innerhalb der Leber beurteilt. Dieser Aspekt zeigte sich als bedeutend für die Prognose eines Patienten. Die Überlebenschance ohne ein Tumorrezidiv war signifikant höher bei Patienten, deren Tumor keine mikrovaskuläre Infiltration aufwies ($p = 0,042$). (Abbildung 19).

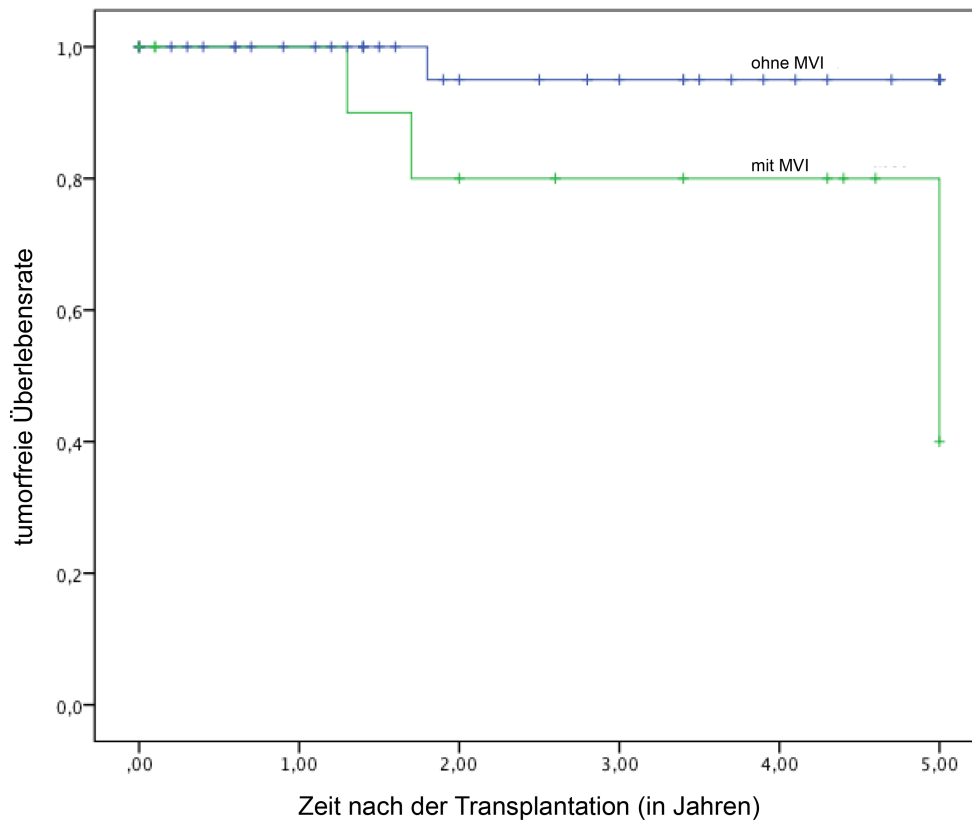


Abbildung 19: Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten, mit und ohne mikrovaskulärer Invasion durch HCC ($p = 0,042$) [15]

TNM-Klassifikation

Die Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation wurden ebenfalls hinsichtlich des tumorfreien Überlebens über fünf Jahre und der 5-Jahresüberlebensrate untersucht.

Es war ein signifikant geringeres tumorfreies Überleben bei Patienten mit dem TNM-Stadium pT2 oder pT3 im Vergleich zu den Patienten mit dem Stadium pT1 zu verzeichnen. Dabei zeigte sich die 5-Jahresüberlebensrate für das Stadium pT2 (57,1 %) geringer als für pT3 (85,7 %) und am vorteilhaftesten für pT1 (84,4 %) ($p = 0,015$).

Außerdem zeigte sich ein signifikant geringeres tumorfreies Überleben innerhalb von fünf Jahren bei Patienten mit einem Tumor im Stadium pT2 (78,6 %) oder pT3 (71,4 %) im Vergleich zu Patienten mit Tumoren im Stadium pT1, die ein tumorfreies Überleben innerhalb von fünf Jahren von 97,8 % aufwiesen ($p = 0,007$).

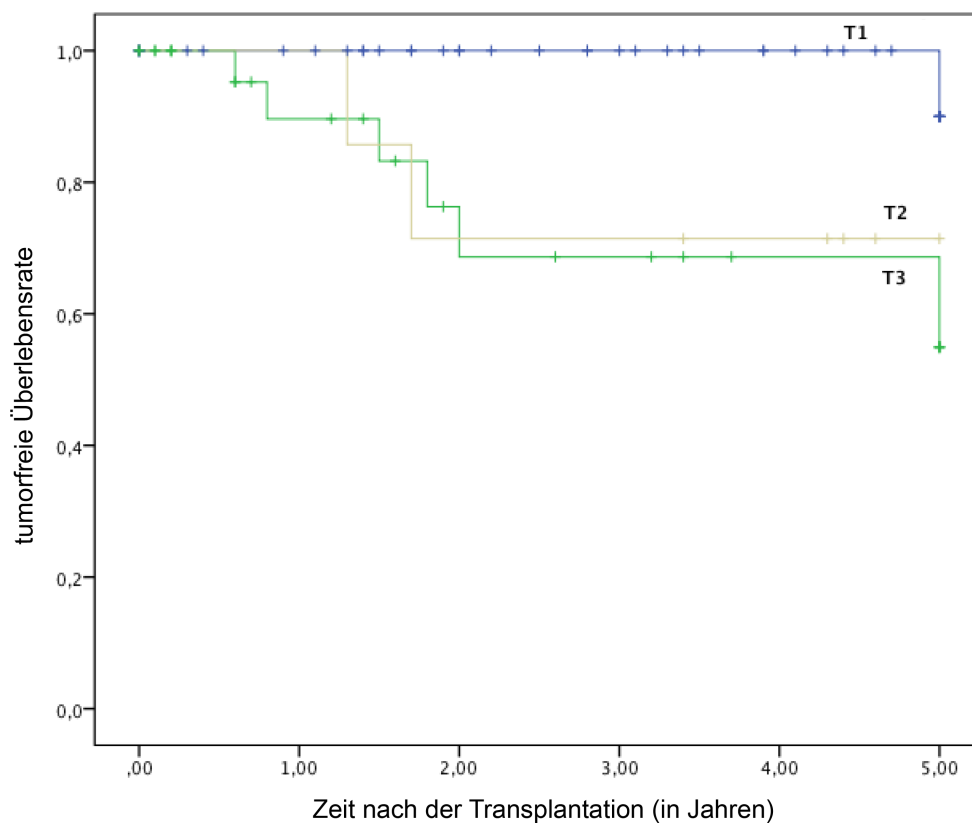


Abbildung 20: Tumorfreies 5-Jahres-Überleben der Patienten, innerhalb der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation ($p = 0,007$) [15]

Zuordnung in Milan-Kriterien

Es stellte sich keine signifikante Differenz zwischen Patienten mit Tumoren innerhalb der Milan-Kriterien und denen der außerhalb dieser Kriterien liegenden Tumore in der 5-Jahres-Überlebensrate dar ($p = 0,203$). Es zeigte sich jedoch ein signifikant geringeres tumorfreies Überleben über fünf Jahre für Patienten mit Tumoren außerhalb der Milan-Kriterien (76,7 %) im Vergleich zu denen innerhalb der Kriterien (94,7 %) ($p = 0,023$) (Abbildung 21).

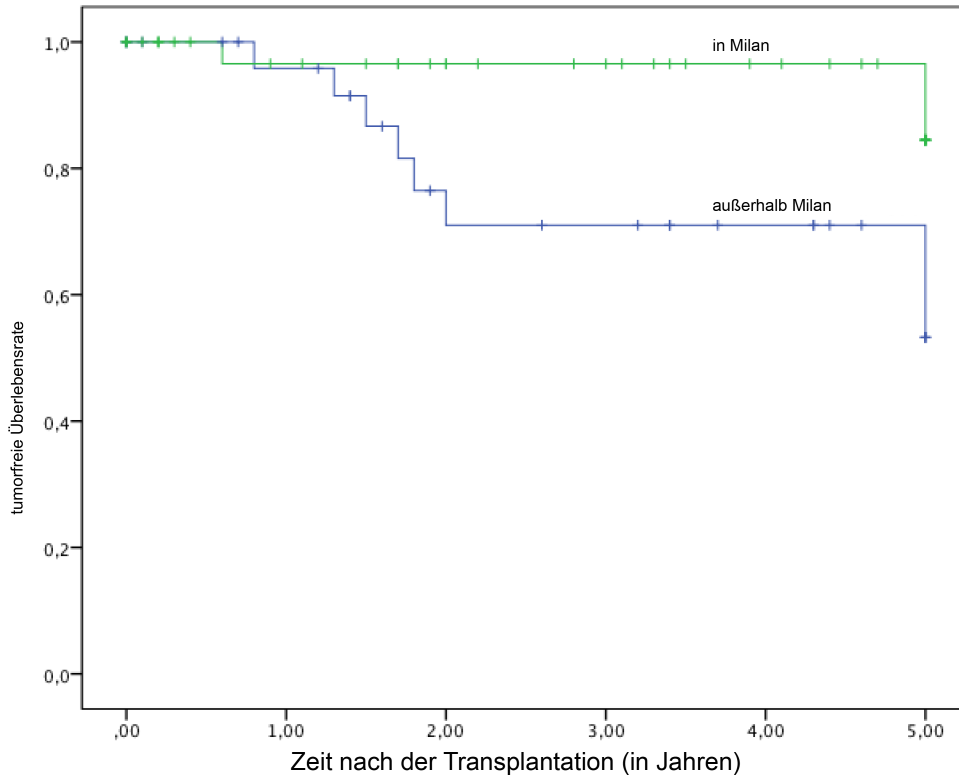


Abbildung 21: Tumorfreies 5-Jahres-Überleben der Patienten, innerhalb und außerhalb der Milan-Kriterien ($p = 0,023$) [15]

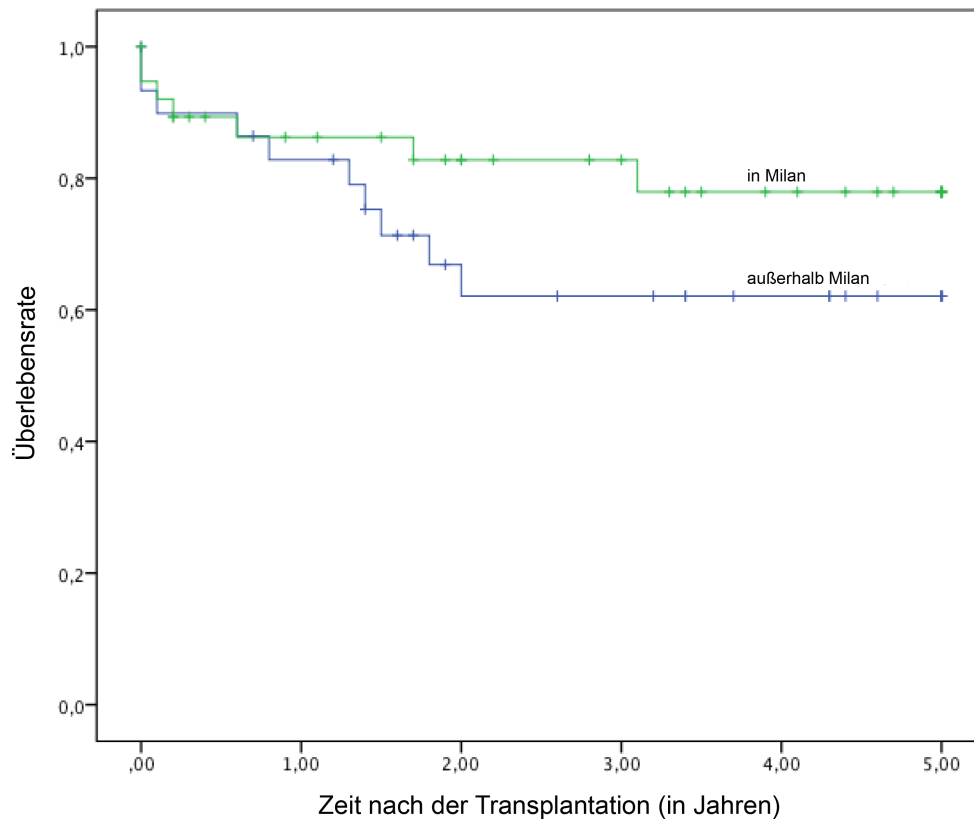


Abbildung 22: 5-Jahres-Überleben der Patienten, deren Tumor innerhalb, bzw. außerhalb der Milan-Kriterien eingeordnet wurde ($p = 0,203$) [15]

Ansprechen des Tumors auf die Bridging-Therapie

Von den betrachteten 82 Patienten wurden 48 Patienten einer Bridging-Therapie durch TACE, PEI, RFA oder Sorafenib unterzogen. Deren Effekt auf den Tumor wurde mittels der mRECIST-Kriterien (siehe 2.3.3) von einem Radiologen beurteilt. Dabei zeigte sich eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate für die Patienten, bei denen unter der Bridging-Therapie ein Progress des Tumors (PD) zu verzeichnen war. Die Prognosen für Patienten mit einem Tumoransprechen entsprechend der SD-, PR-, CR-Kategorien lagen nahe beieinander. Die beste Prognose hatten Patienten mit einem inzidentellen HCC, die per se keine Bridging-Therapie erhielten.

Es zeigte sich jedoch weder ein signifikanter Unterschied für die Einteilung in einen Tumorprogress (PD) während einer Bridging-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne einen Tumorprogress in der 5-Jahresüberlebensrate nach der Transplantation ($p = 0,851$) noch in der tumorfreien 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0,607$). (Abbildung 23).

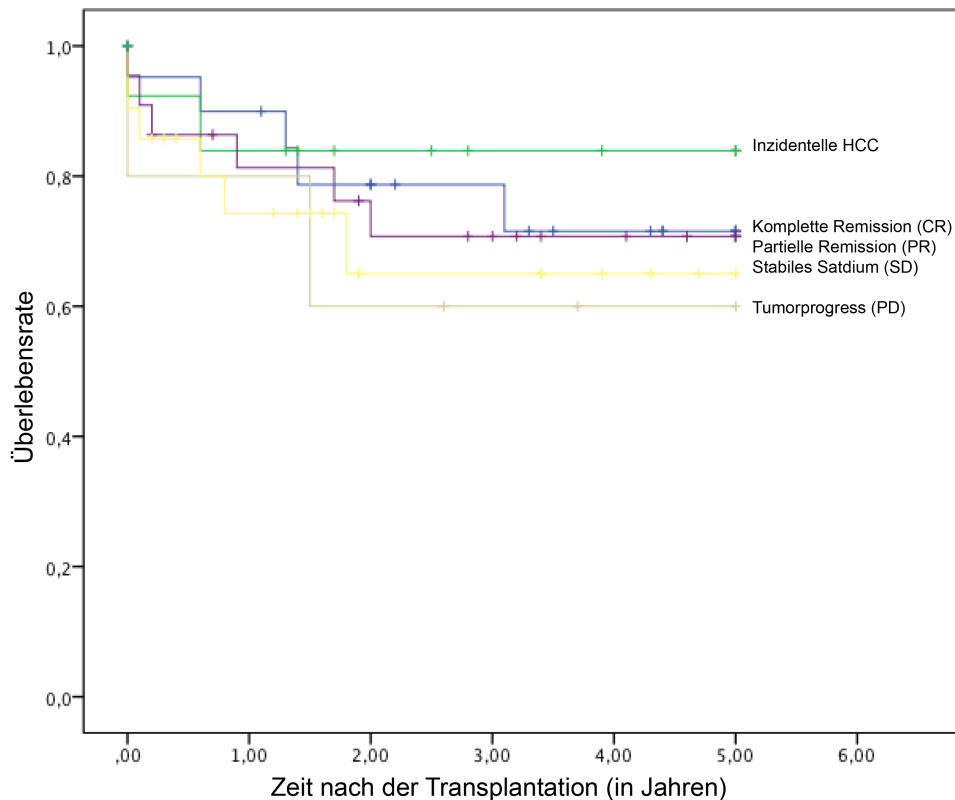


Abbildung 23: Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten in Bezug auf das Ansprechen des Tumors auf die Bridging-Therapie, welches durch die mRECIST-Kriterien bewertet wurde ($p = 0,851$) [15]

Es wurde je nach erfolgter Bridging-Therapie differenziert die jeweilige 5-Jahresüberlebensrate und die tumorfreie Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation berechnet. Es zeigten sich unterschiedliche 5-Jahresüberlebensraten und tumorfreie Überlebensraten jedoch keine signifikanten Ergebnisse. (Abbildung 24). Zum Vergleich wurden die Überlebensraten für Patienten mit einem inzidentellen HCC, die keiner Bridging-Therapie unterzogen wurden, aufgezeigt.

Bridging	insgesamt	ELAS	MELD	5-Jahresüberlebensrate	tumorfrees Überleben innerhalb von 5 Jahren
keine Therapie	22 (27 %)	8	14	x	x
TACE	36 (44 %)	3	33	0,953	0,663
RFA und RITA	7 (9 %)	5	2	0,197	0,687
PEI	14 (18 %)	7	7	0,251	0,978
Sorafenib	1 (2 %)	0	1	0,728	0,728
Salvage-Resektion	22 (27 %)	8	14	0,976	0,875
Tumorprogress nach Bridging	4 (7 %)	Resektion n = 1	Resektion n = 1	0,157	0,86
		RFA und PEI n = 1	TACE n = 1		
Inzidentelle HCC	12 (14,6 %)	4	8	0,507	0,173

Abbildung 24: Bridging-Therapien mit nachfolgenden 5-Jahresüberlebensraten und tumorfreiem 5-Jahres-Überleben der Patienten [15]

Nach einer Bridging-Therapie mittels TACE wurden bei 13,8 % der Patienten (n = 5) Rezidive des Tumors diagnostiziert, drei dieser fünf Patienten lagen zum Zeitpunkt der Transplantation schließlich außerhalb der Milan-Kriterien. Innerhalb von fünf Jahren nach der erfolgten Transplantation wurde bei vier der fünf Patienten ein Rezidiv des Tumors festgestellt. Nach einer Bridging-Therapie bei Patienten, deren Tumor innerhalb der Milan-Kriterien lag, konnten 95 % dieser Patienten fünf Jahre nach der Transplantation als tumorfrei verzeichnet werden. Sie hatten jedoch weder eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate (p = 0,316) noch eine signifikante tumorfreie Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren (p = 0,259). Ebenso konnte keine signifikant geringere Rezidivrate nach einer TACE (p = 0,856) festgestellt werden. Es zeigte sich keine signifikant geringere Rezidivrate bei Patienten nach einer Bridging-Therapie (p = 0,217).

Rezidive

Unter den betrachteten 82 Patienten waren innerhalb der Beobachtungszeit 10 (12 %) Rezidive zu verzeichnen. Diese wurden sowohl in der Leber, als auch extrahepatisch z.B. in der Lunge oder in Knochen diagnostiziert. Von diesen Rezidiven mussten drei der Fälle (14,3 %) in der ELAS-Ära verzeichnet werden und sieben der Patienten (11,5 %) der MELD-Ära. In der Tabelle 28 sind die jeweiligen zeitlichen Abstände zwischen der Transplantation und der Diagnose des Rezidives, die jeweiligen Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation, die Zuordnung zu den Milan-Kriterien und den präoperativen Therapiekonzepten (Bridging) verzeichnet. Dabei ist deutlich, dass sowohl Patienten mit einem pT1, einem pT2 und auch Patienten mit einem pT3-Stadium von einem Rezidiv des Primärtumors betroffen waren. Vier der Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation außerhalb, sechs der Patienten innerhalb der Milan-Kriterien. Die jeweiligen Wartezeiten zwischen der Listung bis zur Transplantation und die Zeit nach der Transplantation bis zum Auftreten des Rezidives schwanken (Tabelle 28).

Ära	insgesamt n = 10	TNM-Stadium	Milan in / out	Bridging	Zeit auf Warteliste (in Monaten)	Zeit nach Transplantation (in Monaten)
ELAS-Ära	Patient Nr. 1	pT1, No, Vx, G2	in	keine	25	112
	Patient Nr. 2	pT3, N0, V1, G2	in	PEI	36	6
	Patient Nr. 3	pT2, Nx, Vx, G2	out	PEI, RFA	61	13
MELD-Ära	Patient Nr. 1	pT1, Nx, V0, G2	in	Resektion	3	40
	Patient Nr. 2	pT2, Nx, V1, G2	out	Resektion	3	54
	Patient Nr. 3	pT2, Nx, V0, G1	out	TACE	1	11
	Patient Nr. 4	pT2, N0, V0, G2	out	TACE	6	20
	Patient Nr. 5	pT2, Nx, Vx, G2	in	TACE	10	2
	Patient Nr. 6	pT3, N0, V1, G2	out	TACE	17	4
	Patient Nr. 7	pT2, N0, V1, G2	out	keine	3	16

Tabelle 28: Übersicht zu 10 Patienten mit Rezidiven und deren Merkmalen [15]

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zeitlich zugeordneten Gruppen ($p = 0,105$). Jedoch konnte eine auffällig signifikante Differenz bei der 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten verzeichnet werden. Für Patienten mit einem Rezidiv lag die Überlebensrate bei 33,3 %, bei Patienten ohne einem Rezidiv des Tumors hingegen bei 82,2 % ($p = 0,004$) (Abbildung 25).

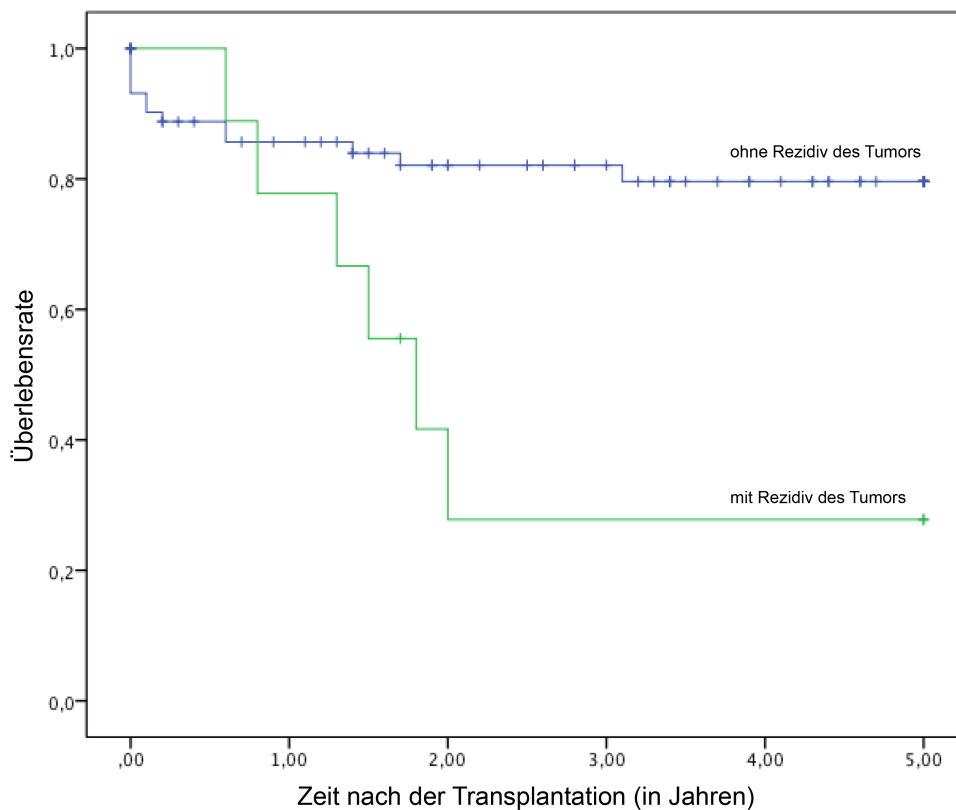


Abbildung 25: 5-Jahres-Überleben der Patienten ohne Rezidiv und mit Rezidiv ($p = 0,004$) [15]

3.8.3 Einfluss von transplantationsassoziierten Faktoren auf das Überleben

Wartezeit auf ein Spenderorgan

Die beobachteten Patienten wiesen unterschiedlich lange Zeiten zwischen dem Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant und der Transplantation auf. Der Einfluss dieses Faktors wurde nach den Wartezeiten unter einem Jahr und denjenigen über einem Jahr hinaus getrennt betrachtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0,484$) oder der tumorfreien Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation ($p = 0,774$) bei Patienten, deren Wartezeit über einem Jahr lag.

Organallokation

Patienten, die ein ECD-Organ oder eine Lebend-Leberspende transplantiert bekamen, hatten eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate, die im Vergleich zu Patienten mit der Versorgung durch ein Primärorgan jedoch nicht signifikant war ($p = 0,880$). Das tumorfreie Überleben über fünf Jahre konnte ebenfalls als besser in dieser Gruppe angesehen werden, wenn auch nicht als signifikant ($p = 0,157$). Die beste Prognose zeigt sich für Patienten mit einer Lebendspende. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 26 aufgezeigt.

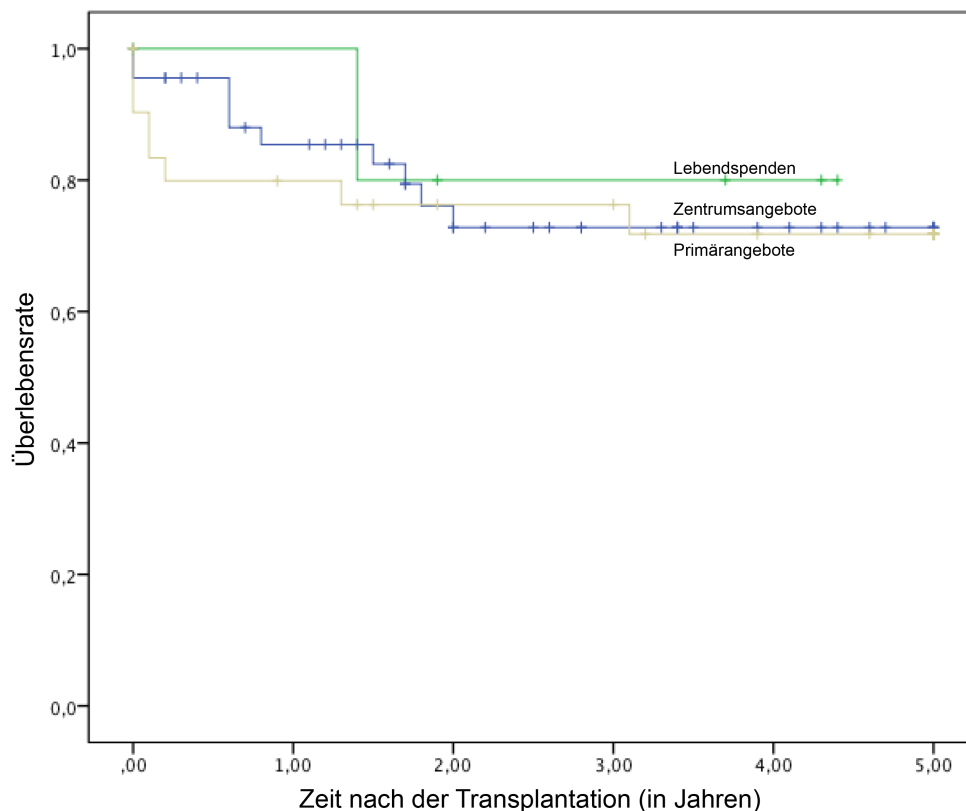


Abbildung 26: 5-Jahres-Überleben der Patienten je nach Organallokation ($p = 0,880$)
[15]

3.8.4 Re-Transplantationen

In 12 Fällen (14,6 %) war eine Re-Transplantation notwendig (ELAS n = 4; MELD n = 8). Darin enthalten waren zwei Fälle mit einer zweiten Re-Transplantation und ein Fall mit einer dritten Transplantation. Die Ursachen dafür waren in einem Fall das Verschwinden der kleinen Gallengänge (Vanishing bile duct lesion) (ELAS n = 1), die primäre Dysfunktion des Transplantates bei acht Patienten (ELAS n = 3; MELD n = 5), zwei Fälle während der MELD-Ära von ischämischer Cholangiopathie (Ischemic type biliary lesion) und ein Fall von einer Pfortaderthrombose während der MELD-Ära.

Unter den notwendigen Re-Transplantationen waren sechs Fälle von Patienten, die zuvor mit einem Zentrumsangebot versorgt wurden. Die jeweiligen Ursachen, die Art des zuvor transplantierten Organs, die zeitlichen Abständen zur ersten Transplantation und das nachfolgende Langzeitüberleben sind in Abbildung 29 festgehalten.

Es ist zu erkennen, dass die Ursachen nicht HCC-assoziiert waren, sondern in Verbindung mit der abgelaufenen Transplantation als operativen Eingriff und den aufgetretenen möglichen Komplikationen zu sehen waren.

Ära	insgesamt n = 12	Art der Organallokation	Art der Spenderorgans	Zeit nach LTx (in Tagen)	Ursache	Langzeit - überleben (in Jahren)
ELAS (n = 4; 19 %)	Patient Nr. 1	Primärangebot	Vollorgan	3123	Untergang der kleinen Gallengänge	13,8 Jahre
	Patient Nr. 2	Primärangebot	Vollorgan	3	Primäre Organdysfunktion	0,6 Jahre
	Patient Nr. 3	Primärangebot	Vollorgan	2	Primäre Organdysfunktion	7,7 Jahre
	Patient Nr. 4	Primärangebot	Vollorgan	31	Primäre Organdysfunktion	1,4 Jahre
MELD (n = 8; 8,2 %)	Patient Nr. 5	Zentrumsangebot	Vollorgan	1	Primäre Organdysfunktion	6,6 Jahre
	Patient Nr. 6	Zentrumsangebot	Vollorgan	3	Primäre Organdysfunktion	5 Jahre
	Patient Nr. 7	Primärangebot	Vollorgan	17	Primäre Organdysfunktion	2,1 Jahre
	Patient Nr. 8	Zentrumsangebot	Vollorgan	74	Ischämische Cholangiopathie	3,2 Jahre
	Patient Nr. 9	Lebenspende	rechter Leberlappen	507	Ischämische Cholangiopathie	1,5 Jahre
	Patient Nr. 10	Zentrumsangebot	Vollorgan	17	Primäre Organdysfunktion	1,6 Jahre
	Patient Nr. 11	Zentrumsangebot	Split - Organ	90	Ischämische Cholangiopathie	1,9 Jahre
	Patient Nr. 12	Zentrumsangebot	Split-Organ	3	Primäre Organdysfunktion	2,2 Jahre

Tabelle 29: Überblick über notwendige Re-Transplantationen bei primär HCC-begründeten Lebertransplantationen

4 Diskussion

4.1 Eigenschaften der Patienten mit einer Lebertransplantation aufgrund eines HCC am UKSH-Kiel

In dieser Arbeit wurden Daten aus einem einzelnen Transplantationszentrum betrachtet. Diese lokale Beschränkung zog eine gewisse Eingrenzung von Faktoren nach sich. In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten männlich war. In der Literatur zeigt sich ein ähnliches Bild der Verteilung. Begründet werden kann das durch eine erhöhte Exposition geschlechtsspezifischer Risikofaktoren (Alkoholkonsum, Infektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C) sowie durch das allgemein erhöhte Risiko des männlichen Geschlechtes für die Entwicklung eines HCC [13].

Die Altersverteilung der Patienten am UKSH Kiel zeigte sich jedoch auffallend unter dem Erkrankungsgipfel in Regionen mit niedrigen Inzidenz der HCC-Erkrankungen. So war der Altersmedian der beobachteten Patienten in Kiel bei 60,5 Jahren, wohingegen der Erkrankungsgipfel in dieser Region annehmbar jenseits der 70 Jahre lag [13]. Die Patienten der ELAS-Ära waren mit einem Median von 57,7 Jahren etwas jünger als die Patienten in der MELD-Ära mit 60,6 Jahren. Dabei ist jedoch auch die Mengenverteilung zwischen den beiden Gruppen (ELAS n= 21, MELD n=61) zu beachten.

Des Weiteren waren die Diagnosen für die Indikation zur Lebertransplantation bei den beobachteten Patienten weit gestreut. Die Mehrheit der Patienten wurde bei Eurotransplant aufgrund des primär diagnostizierten HCCs in einer Leberzirrhose für eine Lebertransplantation gelistet (n= 38). Im Transplantationszentrum am UKSH-Kiel wurden jedoch auch einige andere Erkrankungen an Eurotransplant gemeldet, die teilweise ursächlich für die Entwicklung des diagnostizierten HCCs waren. Dazu gehörten die Infektion mit Hepatitis-Viren, eine äthyltoxische oder andersartig ursächliche Leberzirrhosen. Dabei muss beachtet werden, dass die Patienten während der Wartezeit engmaschig untersucht und ein neu aufgetretenes HCC zeitnah diagnostiziert werden kann.

In den Untersuchungen zeigten sich folgende Faktoren als prognostisch bedeutsam:

- Ansprechen des Tumors auf die Bridging-Therapie
- Tumorstatus (mikrovaskuläre Invasion, TNM-Status, Einordnung des Tumors innerhalb der Milan-Kriterien, Gesamtgröße des Tumors)
- Modus der Organallokation
- Wartezeit auf das Organ
- Transplantation innerhalb der ELAS- oder der MELD-Ära
- Rezidive

4.2 Präoperative Diagnostik

4.2.1 MELD-Score-Ära

Seit der MELD-Score-Einführung am 16.12.2006 ist das **HCC** in einer Leberzirrhose zur zweithäufigsten Indikation für eine Lebertransplantation in Deutschland und anderen westlichen Ländern geworden. Da diese Arbeit Daten ab 1997 umfasst, ist die Zunahme der Transplantationen aufgrund dieser Indikation deutlich geworden.

Innerhalb der beobachteten Patientengruppe bekamen 11 Patienten (18 % der Patienten der **MELD-Ära**) seit dem 16.12.2006 einen matchMELD-Score zugewiesen.

Der **MELD-Score** soll die Prognose eines Patienten nach der Transplantation widerspiegeln und gilt somit als Prädiktor des postoperativen Überlebens und der Rezidivgefahr [7]. Das Überleben der Patienten nach der Transplantation in der MELD-Score-Ära verbesserte sich im Vergleich zur **ELAS-(präMELD-Score)Ära**. In dieser Arbeit wurde die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten aus dem UKSH-Kiel bestimmt, die insgesamt bei 76,6 % lag. Für die Patienten, die in der **ELAS-Ära** transplantiert wurden, lag sie darunter (61,9 %), für die Patienten der **MELD-Ära** lag sie über diesem Durchschnitt (82 %).

Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant aber zeigen doch eine klinische Relevanz. Die verbesserte 5-Jahresüberlebensrate kann durch eine nun verkürzte Wartezeit und einer besser erhaltenen Leberfunktion zum Zeitpunkt der Transplantation erklärt werden. Die Arbeitsgruppe um Duffy et al. bestimmte eine 3-Jahresüberlebensrate, die sich ebenfalls in der **MELD-Ära** verbessert zeigte [8]. Außerdem wurde die hohe Rate der Patienten, die nach einer erfolgten Listung bei Eurotransplant aufgrund eines Tumorprogresses wieder von der Liste genommen werden mussten (als NT gemeldet wurden), deutlich gesenkt [30].

Es wurde jedoch der Verdacht geäußert, dass durch die Einführung des **MELD-Scores** Patienten mit einem **HCC** bei der Organvergabe im Vorteil seien. Die italienische Arbeitsgruppe um Cucchetti regt an, einen neuen MELD-Score, dem HCC-MELD-Score zu entwickeln. Dieser sollte dynamischer sein, als der bisherige und zusätzlich zu dem bekannten MELD-Score den AFP-Spiegel und die jeweilige Tumorgroße beinhalten. Diese Forderung wird mit einem linear ansteigendem Risiko für ein Ausscheiden von der Warteliste mit dem Anstieg von AFP und einer zunehmenden Tumorgroße begründet. Mit dem neuen HCC-MELD soll eine genauere Aussage über eine 5-Jahres-Überlebensrate zu treffen sein. Die Konstellation eines großen Tumors mit einem kleinen AFP-Spiegel ist mit einem langsamen Wachstum des Tumors vereinbar, der genetisch gut differenziert ist und lediglich ein kleines Rezidivrisiko darstellt. Mit dem HCC-MELD könnte so mehr Wert auf langsamere und weniger aggressiv wachsende Tumore gelegt werden [7]. Dem steht jedoch entgegen, dass in den wenigsten der beobachteten Fälle eines **HCC** in dieser Studie der AFP-Wert initial über 200 ng/ml bzw. 400 ng/ml lag.

4.2.2 Radiologische Diagnostik

Aktuell sind die radiologischen Befunde eines Patienten bestimmend für das Management der Therapie von Beginn der Behandlung an. Deshalb sollte ihnen besondere Aufmerksamkeit zukommen. In dieser Arbeit wurden die vorhandenen radiologischen Befunde der untersuchten Patienten kritisch betrachtet.

Die CT-Befunde waren der größte Anteil (57 %) der dokumentierten radiologischen Befunde. Sie beinhalteten in den meisten Fällen sowohl eine Größenangabe des Tumors, das betroffene Lebersegment und je nach Vorbehandlung, auch deren Auswirkung auf den Tumor. Bei der Auswertung fiel jedoch auf, dass nicht alle Lokalisationsangaben der Tumore innerhalb aufeinander folgender schriftlicher Befunde von nacheinander durchgeführten Untersuchungen übereinstimmten. So war die genaue Korrelation der jeweiligen Größe der Tumore im Verlauf der Bridging-Therapie nicht immer ganz eindeutig. Tumore, die durch eine TACE-Therapie behandelt wurden und nun in der Bildgebung eine Lipiodol-Anreicherung aufwiesen, wurden teils als Raumforderungen in den Befunden beschrieben, ohne eine Abgrenzung zu den nicht vorbehandelten Tumoren zu ziehen. Das erschwerte die Beurteilung des Erfolges der lokal-ablativen Therapie deutlich.

Während des Beobachtungszeitraumes über die benannten 15 Jahre war eine deutliche Zunahme der CT- und MRT-Untersuchung zu verzeichnen. Diese Tendenz kann durch die Weiterentwicklung von technischen Möglichkeiten in der Diagnostik begründet werden. Außerdem konnte einige Befunde von Untersuchungen externer Krankenhäuser oder Praxen in die Auswertung miteinbezogen werden, da das bildmorphologische Material auch von den Radiologen des UKSH-Kiel ausgewertet werden konnte. Zur Auswertung der radiologischen Daten für diese Arbeit wurden die mRECIST-Kriterien in den jeweiligen Befunden durch den befundenden Radiologen eingefügt. Somit waren die Befunde objektiv und vergleichbar.

Über- und Unterschätzungen der Tumore

In dieser Arbeit zeigte sich ein wesentliches Problem der Diagnostik eines HCC vor einer Transplantation. Es kam zu wiederholten Fehleinschätzungen hinsichtlich der Tumorgöße und der Anzahl der Tumore innerhalb eines Organs in Befunden von dynamischen kontrastmittelverstärkten CT- und MRT-Untersuchungen.

Die Fehleinschätzung eines Tumors in der radiologischen Diagnostik ist kein seltenes Phänomen. Clavien et. al. beschreiben eine Quote von 25 % der Fälle der Über- oder Unterschätzung eines Tumors in der radiologischen Untersuchung [5]. Die Arbeitsgruppe um Freemann [12] stellt fest, dass es gleich viele Überschätzungen wie Unterschätzungen in den Untersuchungen gab, unabhängig davon, ob die Befunde auf MRT- oder CT-Untersuchungen basierten. Insgesamt beschreibt diese Arbeitsgruppe eine Präzision von unter 50 Prozent. Davon ausgenommen wurden zuvor Patienten, die eine lokal-ablative Therapie erhielten.

In einer Studie von Yao et. al. ließen sich von 20 radiologisch kategorisierten T2-Tumore, lediglich 11 dieser Tumore als pT2 sichern. Weitere vier Patienten wiesen in der pathohistologischen Untersuchung eine komplette Nekrose des Tumors im Explantat auf. Fünf Patienten mit zuvor T2

radiologisch diagnostizierten Tumoren, hatten jedoch einen Tumor dessen Ausmaße größer als T2 waren [34].

Auch Duffy [8] beschreibt die Unterschätzung von Tumoren durch bildgebende Verfahren. Er begründet die Ungenauigkeit besonders durch die Unterschiede in der Interpretation durch die Radiologen, die in Tumorgröße und Abgrenzung zu regenerativen Knoten, zu finden sind.

Dabei ist die Fehleinschätzung eines Tumors folgenreich. Ravaioli [28] stellt in seiner Untersuchung einen Anteil von 20-30 Prozent unterschätzter Tumore fest. Er weist darauf hin, dass diese Tumore jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko und eventuell aggressivere biologische Eigenschaften aufweisen. Daher ist die Güte des präoperativen Staging unbedingt zu beachten. Ravaioli schlägt vor, mehr Kontrastmittel-verstärkte Sonographie- und MRT-Untersuchungen durchzuführen, um die Effektivität von TACE-Vorbehandlungen nachzuweisen. CT-Untersuchungen seien hingegen gering sensitiv bei Tumoren, die durch Lipiodol angereichert sind.

Fehlerhafte Interpretationen der Tumorausmaße verkomplizieren die genaue Beobachtung und Einschätzung des Tumorwachstums und stellen somit ein Problem in der Auswahl von geeigneten Patienten für eine Lebertransplantation dar. Die National Conference on Liver Allokation stellte 2009 einen Konsens auf, wonach für die präoperativen Untersuchungen des CT und MRT nach klaren Vorgaben vereinheitlicht werden sollen. Dazu gehören zum Beispiel Anforderungen an die Untersuchungsbedingungen wie die Compliance eines Patienten hinsichtlich des Luftanhaltens für den Moment der CT-Untersuchung. Weitere Anforderungen betreffen technische Details wie der Typ des Scanners, die Dosis des injizierten Kontrastmittels, die Schichtdicke und andere radiologisch relevante Eckdaten [25].

Außerdem wird gefordert, dass unvollständige oder technisch unzureichende Untersuchungen ausdrücklich benannt und daraufhin zu wiederholen sind [27] [25]. Zusätzlich wird eine neue Klassifikation für Läsionen der Leber vorgeschlagen.

Zu den präoperativ eingeschätzten Tumoren in dieser vorliegenden Arbeit, kamen jene Tumore, die sich erst in der postoperativen, pathohistologischen Untersuchung herausstellten. Diese waren vor der Transplantation nicht sicher diagnostiziert worden. Sie werden als inzidentelle HCCs bezeichnet. Am UKSH-Kiel lag deren Anteil an allen HCC-Patienten, die in dem beobachteten Zeitraum transplantiert wurden, bei 13 % (n = 12). Im Vergleich zu anderen Arbeiten, ist dieser Anteil jedoch gering.

Diskrepanz zwischen den radiologischen und den pathohistologischen Untersuchungen

Um die Sensitivität und Spezifität der radiologischen Diagnostik bewerten zu können, wurden die Befunde der pathohistologischen Untersuchung jeweils mit den präoperativen Befunden verglichen. Die Einteilung hierzu erfolgte in den Gruppen der Tumore innerhalb bzw. außerhalb der Milan-Kriterien. Es stellte sich heraus, dass am UKSH-Kiel in den beobachteten 15 Jahren 52 Patienten (63 %) entsprechend der postoperativen pathohistologischen Befunde innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden. Zuvor waren jedoch nur 39 Patienten (48 %) präoperativ durch die radiologische Diagnostik diesen Kriterien zugeordnet worden. Die Tumorgröße bestimmt

das Überleben nach der Transplantation erheblich. Die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten sinken unter 50 Prozent bei Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC. Ein höheres Tumorstadium ist mit einer erhöhten Gefahr von Portalveneninfiltrationen verbunden. Zusätzlich steigt die Anzahl von HCC-Herden innerhalb der Leber und 50 Prozent der Patienten weisen erhebliche klinische Symptome aufgrund des Tumors auf [8].

Freemann fordert eine höhere Präzision innerhalb der pathohistologischen Untersuchung z.B. über einheitliche Standards bei dem Vorgehen. Die jeweiligen Schritte während einer solchen Untersuchung der Leber, wie beispielsweise dem Teilen des Explantats oder den mikroskopischen Beurteilungen, sollten zwischen den pathologischen Instituten der Transplantationszentren vergleichbar sein [12].

Bei der Auswertung der Befunde der pathologischen Untersuchungen des UKSH-Kiel fielen gewisse, konsistente Ungenauigkeiten auf. Es war beispielsweise für jedes Explantat in dem Befund jeweils angegeben, in welchem Leberlappen der Tumor zu finden war. Auch war meistens verzeichnet, wie viele Herde innerhalb eines Organs zu finden waren und wie der sonstige Zustand der Leber war, z.B. größtenteils grobknotig verändert. Jedoch fehlten durchweg Angaben zu dem jeweiligen Segment der Leber, in dem der Tumor gefunden wurde. Somit konnte die Korrelation zu den präoperativen Befunden nur angenommen werden. Teilweise war außerdem keine genaue Anzahl der Herde angegeben. Ein solcher Befund enthielt nur die Angabe des größten Tumors oder die Bezeichnung von multiplen Herden bis zu einer bestimmten Größe. Dadurch wurde die genaue Einordnung in Milan-Kriterien in manchen Fällen verkompliziert.

Clavien et. al. regen eine Erweiterung der pathohistologischen Untersuchungen des Tumors über die übliche TNM-Klassifikation und den Differenzierungsgrad des malignen Gewebes hinaus an. Es sollten auch die mikrovaskuläre Invasion und eine Genotyp-Analyse hinsichtlich einer fraktionellen Allelverlustrate bei Mikrosatellitentumoren ermittelt werden. Diese Analysen sollen die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven und somit die Abschätzung einer Prognose nach einer Transplantation möglich machen [5].

Analyse von Biomarkern während der Wartezeit

Die Arbeitsgruppe um Knetemann [25] schlägt vor, neben dem üblichen AFP-Spiegel weitere Laborwerte zu analysieren, um eine Kontrolle der Tumoraktivität zu erreichen. Dazu gehört Des-Gamma Carboxyprothrombin (Prothrombin), das bei 50 bis 60 % der Patienten mit HCC erhöht sei, jedoch nur bei 15 bis 30 % der Tumore im Anfangsstadium. Es gebe keine Korrelation zu AFP-Spiegeln, sodass die Analyse dieses Biomarkers die Genauigkeit der Diagnostik verbessern könnte. Als weiterer Biomarker gilt Serum-Ferritin (mit einem Wert über 200 ng/ml), AFP-mRNA aus dem Blut, und die Telomerase Reverse Transkriptase mRNA.

Die am besten geeigneten Patienten mit HCC für eine Lebertransplantation

Laut Duffy [8] rücken die biologischen Eigenschaften eines Tumors in den Vordergrund, wenn die Auswahl von geeigneten Patienten für die Lebertransplantation ansteht. Dabei umfassen diese Eigenschaften besonders die präoperative histologische Untersuchung des Tumorgewebes beispielsweise auf Grundlage einer Biopsie. Diese jedoch wird nicht routinemäßig bei HCC-Patienten

durchgeführt. Alternativ könnte eine chirurgische Resektion im Rahmen einer Bridging-Therapie gleichzeitig als Basis für eine von Duffy vorgeschlagene histologische Untersuchung dienen. Dabei ist jedoch das allgemeine Risiko einer Operation im Rahmen der onkologischen Resektion für den individuellen Patienten zu bedenken.

Als weitere Lösung wird die Entwicklung zuverlässiger non-invasiver Methoden vorgeschlagen, um aggressiv wachsende Tumore zu entdecken. Dabei spielt die Bildgebung mit molekularen Werkzeugen, wie beispielsweise die Applikation angiogenetischer Faktoren in Verbindung mit einer folgenden MRT- Untersuchung, eine bedeutende Rolle [8].

Knetemann et.al. schlagen einen strikten Algorithmus für die Wartezeit eines Patienten auf ein neues Organ vor. Danach sollte alle drei Monate eine kontrastmittelverstärkte CT- oder MRT- Untersuchung stattfinden, die durch eine Untersuchung des AFP-Spiegels ergänzt wird. Danach unterscheiden sich drei Wege: bei einem stabilen Stadium der Erkrankung wird die CT-/MRT- Untersuchung nach weiteren drei Monaten wiederholt. Im Falle einer Größenzunahme des Tumors oder einem Anstieg des AFP sollten weitere interventionelle Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Bei einer Größenzunahme des Tumors bis außerhalb der bekannten Kriterien oder einem AFP Anstieg über 400 µg/ml verkürzt sich nach einer Intervention der Abstand zu der bildgebenden Untersuchung auf sechs Wochen. Dabei bleibt die Option des Ausscheidens von der Warteliste bei einem Tumorprogress nach den geltenden Kriterien bestehen. Als absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation gelten die Ausbreitung des Tumors auf extrahepatisches Gewebe und die makrovaskuläre Invasion durch Tumorgewebe [25].

In unserer Arbeit hat sich in der pathohistologischen Untersuchung gezeigt, dass 39% der Patienten einen Tumor im Stadium pT1 hatten und einen solitären Tumor (51%) hatten. In den Untersuchungen zur Überlebensrate zeigte sich, dass Patienten mit einem pT1 -Stadium die beste tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen. Das legt nahe, dass ein wenig fortgeschrittenes Stadium des HCC die beste Voraussetzung für gutes Ergebnis einer Transplantation hat. Überraschenderweise konnte bei Patienten mit dem Stadium pT3 eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate und tumorfreies Überleben als für das Stadium pT2 festgestellt werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Gruppe der Patienten mit einem Tumor im Stadium pT3 kleiner ist als die Gruppe der Patienten mit einem Tumor im Stadium pT2, sodass die Gruppen nicht klar vergleichbar sind.

4.3 Aufweitung der Milan-Kriterien

4.3.1 Vorschläge zu erweiterten Kriterien

Letztendlich klärt die pathohistologische Untersuchung der explantierten Organe, bis zu welchem Maß die Tumore den festgelegten Kriterien für eine Transplantation entsprochen haben. Die in Kapitel 3.7 beschriebenen Diskrepanzen zwischen prä- und postoperativer Diagnostik der Tumorstadien rechtfertigen die Überlegungen zur Erweiterung der Kriterien, die über eine Zulässigkeit der Transplantation bestimmen [28].

Von den betrachteten Patienten des UKSH-Kiel lagen in der endgültigen pathohistologischen Untersuchung 48 % (n = 39) innerhalb der Milan-Kriterien. Weitere 39 Patienten, die transplantiert wurden, lagen außerhalb der Milan-Kriterien. Dennoch kann auch in diesen Fällen von erfolgreichen Transplantationen gesprochen werden, da die Überlebensraten insgesamt nicht deutlich divergent sind. Es gibt verschiedene Überlegungen, die Milan-Kriterien als Basis genommen, etwas aufzuweiten. Mögliche neue Kriterien sollen hier kurz angesprochen werden und auf die beobachtete Patientengruppe angewandt werden.

UCSF -Kriterien

Duffy [8] untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe über einen Zeitraum von 22 Jahren die Tumore von Patienten in unterschiedlichen Kriterien. Dabei nutze er bereits die UCSF-Kriterien als eine der Auswahlkategorien (Kapitel 1.2.3). In der Auswertung der Daten zeigte sich, dass Patienten, die innerhalb der UCSF-Kriterien transplantiert wurden, ein ähnliches Langzeitüberleben aufwiesen, wie Patienten innerhalb der Milan-Kriterien. Dabei zeigte sich ein 5-Jahres-rezidivfreies-Überleben von bis zu 65 %, was keine signifikante Differenz zu den Milan-Kriterien Prognosen darstellt. Laut Duffy rechtfertigt diese gute Prognose den Einsatz der UCSF-Kriterien trotz der bekannten Organknappheit. In Kiel lagen 57 Patienten (70 %) zum Zeitpunkt der Transplantation innerhalb dieser Kriterien, die an die Befunde der Explantate angelegt wurden. Auch hier zeigten sich Diskrepanzen in den radiologischen (präoperativen) und pathohistologischen (postoperativen) Tumorstadien. Dadurch verstärkte sich die Bedeutung der präoperativen Diagnostik in Hinblick auf das weitere Therapiekonzept und das Langzeitüberleben für einen Patienten.

Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Group

Eine weitere Aufstellung von Kriterien erfolgte durch eine Arbeitsgruppe in Barcelona, die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Group [8]. Diese Kategorien beziehen sich auf die Tumorstadien, die aktuelle Leberfunktion, den Allgemeinzustand des Patienten und die Karzinom-assoziierten Symptome. Dabei sind die zulässigen Grenzen für eine Transplantation bei einem Herd unter sieben Zentimetern, bis drei Herden unter fünf Zentimetern und fünf Herden unter drei Zentimetern gezogen. Dazu kommen diejenigen Patienten, die durch eine Downstaging-Therapie den Milan-Kriterien zugeordnet werden können. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 50 % angegeben, wohingegen eine alleinige palliative Therapie mit einer nur 20 prozentigen 5-Jahres-Überlebensrate angenommen werden muss.

Die Rolle des Bridging

Ein Anteil von 73 % der Patienten des UKSH-Kiel ist durch eine präoperative Bridging-Therapie vorbehandelt worden. Dabei stellt die TACE das am häufigsten angewandte Verfahren dar. Diese Therapieansätze ermöglichen eine Kontrolle über den Tumor und zeigen gleichzeitig über die Bildgebung in den jeweiligen Untersuchungen die aktuelle Größe des Tumors. Zudem wird ein möglicher Tumorprogress durch die dynamische CT-Untersuchung und Angiographie während der TACE sichtbar. In der vorliegenden Studie wiesen vier Patienten einen Progress des Tumors nach einer Bridging-Therapie auf. Dieser wurde jedoch erst in der pathohistologischen Befundung des Explantates festgestellt.

Es wird in anderen Arbeiten über eine Rate von 49 % der Patienten, die einer Bridging-Therapie unterzogen wurden, berichtet. Dabei wird argumentiert, dass die Vorbehandlung keine Assoziation zu einer verbesserten postoperativen Überlebensrate habe [8]. Das konnte auch in dieser Arbeit herausgestellt werden.

In dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass die Vorbehandlung einen großen Einfluss auf die Tumorgroße und das biologische Verhalten eines Tumors hatte. Insgesamt hatten 21 Patienten nach einer Bridging-Therapie im Explantat letztendlich eine komplett tumorfreie Leber in der pathohistologischen Untersuchung, wobei manche noch eine vernarbte Struktur als Residuum der abgelaufenen Tumorbehandlung aufwiesen.

Während der Behandlung wurden die Patienten wiederholt einer radiologischen Untersuchung unterzogen. Die Befunde dieser Untersuchungen sind nachträglich kategorisierend, wenn sie die Beurteilung durch die mRECIST-Kriterien beinhalten. Ein Urteil über einen Progress (PD), einen stabilen Zustand (SD), eine partielle Remission (PR) oder eine komplette Remission (CR) konnte so durch einen Radiologen festgelegt werden. Letztendlich konnte dadurch das Ansprechen eines Tumors auf die Vorbehandlung in Hinblick auf die Eignung eines Patienten für die Transplantation bewertet werden.

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei fünf Patienten nach einer TACE-Behandlung Rezidive im weiteren Verlauf. Drei dieser Patienten lagen außerhalb der Milan-Kriterien, vier der Rezidivfälle traten innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation auf.

Die Arbeitsgruppe um ChungMau Lo aus Hongkong stellte fest, dass die Prognose eines Patienten mit HCC nach einer erfolgten Transplantation wesentlich von dem Effekt des Downstaging durch die Bridging-Therapie abhängt. Dadurch können Patienten mit einem gut auf die Vorbehandlung ansprechendem Tumor für eine Transplantation eher berücksichtigt werden [21].

Bei Patienten unserer Untersuchung, die einer Bridging-Therapie in Form einer TACE unterzogen wurden und zum Zeitpunkt innerhalb der Milan-Kriterien lagen, waren 95 % in den Nachuntersuchungen fünf Jahre nach der Transplantation tumorfrei. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der 5-Jahresüberlebensrate oder dem tumorfreien Überleben nach fünf Jahren zwischen der Gruppe der Patienten, die nach einer TACE innerhalb der Milan-Kriterien lagen und denen, die nachfolgend außerhalb dieser Kriterien lagen, festgestellt werden. Hingegen war eine schlechtere Überlebensrate bei Patienten ohne TACE zu verzeichnen. Durch diese Erkenntnisse

wird deutlich, welche Rolle diese Bridging-Therapie bei Patienten mit HCC spielt. Es kann eine Kontrolle der Tumorgöße und die Beeinflussung der Aktivität des Tumors während der Wartezeit erreicht werden.

Es sind weitere Studien erforderlich, um spezifische Parameter, die ein gutes Ansprechen auf die TACE-Therapie bewirken, heraus zu kristallisieren. Weiterhin sind Untersuchungen zur optimalen Dauer der TACE-Therapie notwendig, um Patienten möglichst effektiv und ausreichend zu behandeln. Offen ist außerdem die Frage, welches Tumorstadium am besten auf die TACE anspricht. Laut Clavien et. al [5] bringt die neoadjuvante Therapie bei Patienten im Stadium UNOS T2 (ein Knoten 2-5 cm oder bis zu drei Knoten < 3 cm) mit einer zu erwartenden Wartezeit über sechs Monaten den besten Vorteil.

In der Studie von Guba et. al [24] war zu erkennen, dass das Ansprechen eines Tumors auf die Bridging-Therapie (gemäß den mRECIST-Kriterien bewertet) als einziger positiver Prognoseparameter gewertet werden kann. Es wird in diesem Zusammenhang aufgezeigt, dass zahlreiche Studien nahelegen, dass ein Tumor, der durch die erfolgreiche Bridging-Therapie postinterventionell innerhalb der Milan-Kriterien eingeordnet wird, ähnlich gute Prognosen habe, wie ein initial den Milan-Kriterien zugeordneter Tumorherd. Die 5-Jahresüberlebensrate gemäß der mRECIST-Kriterien dieser Arbeitsgruppe zeigte sich als durchaus vergleichbar mit denen der vorliegenden Arbeit. So war die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit einem CR- oder SD-Stadium bei 80 %, bei einem PR-Stadium bei 60 % und bei einem Tumorprogress (PD) bei 40 % [24]. Die Arbeitsgruppe um Cescon sieht die Bridging-Therapie bei Patienten mit HCC gerechtfertigt, um ein Tumorprogress während der Wartezeit zu verhindern, die zudem unvorhersehbar lang dauern kann. Die neoadjuvante Therapie habe drei Vorteile: eine effektive Kontrolle des Tumors bei zu erwartender längerer Dauer der Wartezeit, außerdem nützt sie, um Patienten mit einem Progress bereits vor einer Transplantation heraus zu filtern und drittens schafft sie ein Gleichgewicht zwischen Patienten mit HCC und denen mit einer anderen Lebererkrankung hinsichtlich dem Vorrang bei einer Transplantation [22].

Die chirurgische Resektion zählt laut Pomfret et al. [27] nicht zu den Bridging-Therapien. Denn diese sind definiert, als lokal-ablative Therapien, um die Tumorgöße zu reduzieren und um aktuell akzeptierte Kriterien für die Lebertransplantation bei HCC zu erreichen.

Resektion als Alternative zur Transplantation

Eine chirurgische Resektion stellt zunächst eine Alternative zur Lebertransplantation dar. Es kann somit eine initiale Kontrolle über den Tumor gewonnen werden, die Rate des Ausscheidens von der Warteliste zur Transplantation sinkt und die Option der endgültigen Lebertransplantation bleibt bestehen [20].

Besonders geeignet für eine primäre Resektion sind einzelne, kleine Tumore in einer kompensierten Leberzirrhose. Die nachfolgende Überlebensrate ist vergleichbar mit der Prognose nach sofortigen Lebertransplantationen. Nach einer solchen Resektion ist eine engmaschige Kontrolle der Leber durch bildgebende Verfahren unerlässlich, um rechtzeitig die Option der Salvage-Transplantation ergreifen zu können [4]. Dieses gewinnt besonders bei Rezidiven und zunehmenden Leberfunktionsstörungen an Bedeutung [20].

Die Lösung der primären Resektion ist in der Literatur umstritten. Die Resektion mit einer nachfolgenden Transplantation (Salvage-Transplantation) stellt eine erhöhte Rezidivgefahr dar [19]. Andererseits wird die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer solchen Salvage-Transplantation mit 70 % angegeben [4]. Laut der Arbeitsgruppe um Fei Liu [20] gilt die Resektion beim HCC als Therapie der ersten Wahl. Sie bietet den Vorteil der ständigen Verfügbarkeit und der technisch weniger komplexen Vorgehensweise im Gegensatz zu Transplantation. Bei Patienten, die innerhalb der UCSF-Kriterien liegen, wird die rezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate mit 50 % angegeben. Nach solchen Eingriffen entwickeln 43 % der Patienten ein Rezidiv. In diesem Fall bleibt die Salvage-Transplantation eine akzeptable Lösung.

4.3.2 Überleben nach einer Transplantation

Ob die Erweiterung von den bestehenden Milan-Kriterien sinnvoll und gerechtfertigt erscheint, muss an den Erfolgen nach einer Transplantation außerhalb dieser Kriterien, dennoch innerhalb alternativer Kriterien festgestellt werden. Wir haben die Faktoren aufgeführt, die ein längeres Überleben begünstigen.

In dieser Arbeit wurde nach zwei verschiedenen Aspekten des Überlebens unterschieden. Zum einen wurde die generelle 5-Jahresüberlebensrate und zum anderen die Rate der Patienten, die fünf Jahre nach der Transplantation noch tumorfrei waren, ermittelt. Merkmale, die einen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben innerhalb von fünf Jahren nach einer Transplantation hatten, waren eine mikrovaskuläre Invasion durch den Tumor, ein Tumorstadium außerhalb der Milan-Kriterien, eine Gesamtgröße des Tumors über 8 cm, das Auftreten multipler Tumorherde, was zugleich eine ungünstigere 5-Jahresüberlebensrate nach sich zog. Diese Erkenntnis spiegeln sich auch in der Arbeit von Cherqui et. al. wieder. Zu den genannten Faktoren kommen eine geringe Differenzierung und das Vorhandensein von Satellitenherden hinzu [4]. Diese Faktoren werden von mehreren Gruppen beschrieben. Dazu kommen ein Alter über 60 Jahren, das männliche Geschlecht und das Fehlen von präoperativen lokal-ablativen Methoden [8].

Es zeigte sich in der vorliegenden Studie außerdem keine verminderte 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten, deren Tumor außerhalb der Milan- jedoch innerhalb der UCSF-Kriterien lag. In

einer Studie, die über 21 Jahre angelegt war, zeigten sich eine gute Prognose bei Patienten mit frühzeitig diagnostizierten **HCC** und über die Zeit hinweg eine Verbesserung der lokal-ablativen Techniken [30].

Rezidivrisiko

Allgemein wird angenommen, dass mehrere kleinere Herde ein geringeres Risiko für ein Rezidiv des **HCC** beinhalten, als ein einzelner, größerer Tumor. Diese Annahme wird durch die hohe Gefahr der vaskulären Infiltration, die mit einem aggressiveren Wachstum eines größeren Tumors assoziiert ist, begründet [21]. Quirino et. al. [19] sehen jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko in Zusammenhang mit einer mikrovaskulären Infiltration, einer geringen Tumordifferenzierung, dem Ausmaß des Tumors über fünf Zentimeter im Durchmesser und vorangegangenen Resektionen. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die 5-Jahresüberlebensrate signifikant ($p=0,004$) von dem Auftreten eines Rezidivs abhängig ist. Die detaillierten Eigenschaften der zehn betroffenen Patienten mit einem Rezidiv nach der Transplantation zeigte sich kein Faktor als konsistent. Die Spannweite der Zeit der Diagnosestellung eines Rezidivs reichte von wenigen Monaten (Patienten Nr. 5 und Nr. 6 der **MELD**-Ära) bis zu einigen Jahren (Patient Nr. 1 der **ELAS**-Ära).

Re-Transplantationen

Innerhalb des betrachteten Zeitraumes mussten 14 Patienten einer Retransplantation unterzogen werden. Die Gründe dafür waren jedoch eher mit der Operation an sich assoziiert, als mit dem **HCC** selbst. So wurden Patienten aufgrund von primärer Organdysfunktion, Pfortaderthrombosen, Minderperfusion des Spenderorgans, chronischem Organversagen oder dem Untergang der kleinen Gallengänge (Vanishing bile duct lesion) noch ein zweites Mal zur Transplantation gelistet und daraufhin retransplantiert. Lediglich ein Fall eines De-novo-HCC in einer transplantierten Leber ist bei den beobachteten Patienten verzeichnet worden.

4.4 Organallokation und Wartezeit

Aktuell werden die Organangebote je nach Spender in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Primärangebote, Zentrumsangebote (Erweiterte Spenderkriterien (engl. Extended Criteria Donor) (ECD)-Angebote) und Lebend-Leberspenden. Diese Gruppen zeigten jeweils sowohl Vor- als auch Nachteile. Die Primärangebote und Zentrumsangebote waren sich in den Überlebenszeiten nach einer Transplantation ähnlich, die Wartelistenzeiten unterschieden sich jedoch zugunsten der Zentrumsangebote und der Lebendspenden. Das hatte zur Folge, dass die Leberfunktion eines HCC-Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation besser erhalten war und somit die Voraussetzungen für ein Langzeitüberleben nach der Transplantation günstig standen.

Festzustellen war in unserer Untersuchung außerdem, dass durch die erweiterten Kriterien die Morbidität während der Wartezeit vor der Transplantation um 50 % reduziert worden ist, während die technischen Komplikationen mit denen der Transplantation eines Primärangebots vergleichbar waren.

Die Patienten, die jedoch ein Primärorgan bekommen haben, sind oft in einem schlechterem Gesundheitszustand, die Leberfunktion ist deutlich eingeschränkter und die Langzeitaufenthalte auf Intensivstationen wesentlich häufiger als bei Patienten mit einem ECD-Angebot oder Empfänger einer Leber-Lebendspende [29]. Laut John F. Renz [29] sind die ECD zusätzlich jedoch mit einem höheren Risiko der primären Dysfunktion oder verspäteten Funktionsstart des Transplantates verbunden. Dies ist durch eine anzunehmende Parenchymverletzung begründet.

Die Leber-Lebendspenden nahmen im Transplantationszentrum Kiel zahlenmäßig den kleinsten Anteil der Transplantationen bei HCC ein. Diese Größenordnung unterscheidet sich deutlich zu den Angaben der Transplantationen in Hongkong, die beispielsweise 99 % Lebendspenden bei HCC zu verzeichnen haben und dadurch eine kürzere Wartelistenzeit aufweisen [19]. Die Leber-Lebendspenden als Modalität stellen in Zeiten des Organmangels eine gute Alternative dar, um die Mortalität während der Wartezeit zu reduzieren und dem bestehenden Organmangel etwas entgegen zu setzen.

In der vorliegenden Studie zeigten sich weder die Wartezeit noch die Art der Organallokation als signifikanter Faktor für das Überleben eines Patienten.

4.5 Ausblick

Die Organspende ist als therapeutische Option aktuell durch den enormen Organmangel stark beschränkt und nicht allen Patienten, die von einer Transplantation profitieren könnten, ist es möglich, ein passendes Spenderorgan zu bekommen.

Der bestehende Organmangel wird durch die aktuellen Unstimmigkeiten in Transplantationszentren und deren Folgen innerhalb der Gesellschaft noch verschärft. Ein transparenter und nachvollziehbarer Weg eines Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose einer Erkrankung, deren Lösung eine Transplantation darstellt, über die Listung, Wartezeit, Ablauf von Bridging-Therapien, bis hin zu der tatsächlichen Transplantation mit entsprechender Organauswahl und den anschließenden Überlebenschancen könnte helfen, in der Gesellschaft das Vertrauen in die Organspende zurück zu gewinnen. Über mögliche Ursachen der geringen Zahl der Lebend-Lebertransplantationen bei [HCC](#) kann keine klare Aussage getroffen werden, da hierzu bisher keine Daten vorliegen.

4.6 Kritik der eigenen Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Als Grundlage dienten Daten, die über 15 Jahre lang am Transplantationszentrum des UKSH Campus Kiel erhoben und chronologisch geordnet miteinander verglichen wurden. Dieses diente zur Exploration von Erkenntnissen. Es ist also eine Beobachtungsstudie.

Die Daten der Patienten mit einem [HCC](#) wurden primär nicht zu der in dieser Arbeit besprochenen Fragestellung gesammelt, sondern waren Teil der Diagnostik und der erfolgten Lebertransplantation. Dieser Umstand schlug sich in einigen der verwendeten Befunde nieder, die dem Anspruch dieser Arbeit nur hinreichend gerecht wurden. Dabei handelte es sich beispielsweise um Größenangaben in Befunden der radiologischen Untersuchungen oder der fehlenden Angabe innerhalb der pathohistologischen Befunde zur genauen Lokalisation eines Tumors innerhalb eines Leberexplantates. Das Signifikanzniveau von 0,05 konnte nicht in allen Betrachtungsaspekten erreicht werden, da es sich um eine kleine Patientengruppe handelt, dennoch lassen sich klinisch relevante Erkenntnisse aus den Ergebnissen gewinnen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die aktuell gebräuchlichen Kriterien zur Lebertransplantation bei einem hepatozellulärem Karzinom kritisch betrachtet und mögliche Erweiterungen dieser Kriterien diskutiert. Die Grundlage für eine Listung zur Transplantation sind gegenwärtig radiologische Untersuchungen und laborchemische Parameter gemäß der Richtlinien der Bundesärztekammer.

Um einen Überblick über die stattgefundenen Untersuchungen der HCC-Patienten im Transplantationszentrum Kiel zu gewinnen, wurden alle radiologischen Befunde, abgelaufene Bridging-Therapien, das Ergebnis der abschließenden pathohistologischen Untersuchung des Explantats nach der Transplantation und das Überleben eines Patienten nach der Transplantation chronologisch aufgelistet und ausgewertet.

Es stellte sich heraus, dass die präoperativen Befunde der radiologischen Untersuchungen mehrfach nicht mit den pathohistologischen Befunden übereinstimmten, sondern den Tumor in einigen Fällen über- in anderen Fällen unterschätzten. Dies führt zu Überlegungen, die präoperative Diagnostik und die aktuell geltenden Kriterien für eine Transplantation insgesamt zu überdenken und entsprechend anzupassen.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse von Transplantationen von Erweiterte Spenderkriterien (engl. Extended Criteria Donor) (ECD)-Organen kritisch betrachtet. Die anfängliche Skepsis den Organen dieser Spender gegenüber, konnte durch eine den Primärorganangeboten vergleichbare Rezidivgefahr und sogar einer verbesserten Überlebenszeit entkräftet werden. Weiterhin zeigten sich die ECD-Organen als Lösung für eine kürzere Wartezeit auf ein Spenderorgan, was mit einer besser erhaltenen Leberfunktion des Empfängers zur Zeit der Transplantation assoziiert war. Die Einführung des MELD-Scores hat sich als Vorteil für Patienten mit HCC in einer Leberzirrhose herausgestellt. Die Wartezeit auf ein neues Organ konnte somit verkürzt und das Überleben eines Patienten nach der Transplantation verbessert werden. Sollten die Kriterien für eine Lebertransplantation bei HCC tatsächlich erweitert werden, zieht das eine gleichzeitige Anpassung des matchMELD-Score nach sich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind auf den Stand der letzten 15 Jahre des Transplantationszentrums Kiel begrenzt. In dieser Zeit stieg die Anzahl der Lebertransplantationen bei der Diagnose HCC deutlich an. Die vorliegenden Daten zeigen die Relevanz eines solchen kritischen Betrachtens der klinischen Vorgehensweise in der Therapie eines HCC.

Es zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den radiologischen (präoperativen) Befunden und den pathologischen (postoperativen) Befunden, die nach der Transplantation an dem explantierten Organ erhoben wurden. Es wurden die Milan-Kriterien an die prä- und postoperativen Befunde angelegt. Es wurde über die Nachbeobachtung letztendlich festgestellt, dass das Zutreffen dieser Kriterien keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben eines Patienten nach einer Lebertransplantation bei einem HCC hat. Es stellte sich jedoch heraus, dass eine mikrovaskuläre Gefäßinvasion großen Einfluss auf das Überleben hat. Dieses Merkmal kann mit den gegenwärtigen radiologischen Methoden nicht sicher dargestellt werden. Weitere mögliche Fragen ergeben sich aus der genauen biologischen Differenzierung der Tumore. Es bleibt zu klären, in wieweit Hypothesen

des langsameren, weniger aggressiven Tumorwachstums in Zusammenhang mit einem niedrigen AFP-Spiegel zu erklären und diese Eigenschaften zugunsten des Patienten in die Auswahlkriterien mit einzubeziehen sind.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CR	Komplette Remission (engl. Complete Remission)
CT	Computertomographie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECD	Erweiterte Spenderkriterien (engl. Extended Criteria Donor)
ED	Erstdiagnose
ELAS	European Liver Allocation System
ET	Eurotransplant
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
MELD	Modell für Lebererkrankungen im Endstadium (engl. Model of Endstage Liver Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
OPTN	Organ Procurement and Transplant Network
PD	Progressive Erkrankung (engl. Progressiv Disease)
PEI	Perkutane Äthanol Injektion (engl. percutaneous ethanol injection)
PR	Partielle Remission (engl. Partial Remission)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stabiles Stadium der Erkrankung (engl. Stable Disease)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UCSF	University of California San Francisco
UNOS	United Network for Organ Sharing

Abbildungsverzeichnis

1	Therapieoptionen bei HCC in Zirrhose	12
2	Schematische Übersicht der Therapieoptionen nach der Diagnose eines HCC . .	20
3	Schematische Übersicht zur chronologischen Auflistung von der Erstdiagnose (ED) des HCC, über radiologische, pathohistologische und AFP-Labor-Befunde, bis hin zu den abgelaufenen Bridging-Therapien im Beobachtungsfokus dieser Arbeit . .	23
4	Primärangebote werden bei dreimaliger Ablehnung durch verschiedene Transplantationszentren (Tx-Zentrum) als Zentrumsgebote ausgeschrieben, da die Zeit (t) zur Vermittlung eines Organs abläuft	25
5	Transplantation eines Vollorgans (postmortale Spende) [31]	26
6	Domino-Lebertransplantation [31]	26
7	Formen der Leber-Lebendtransplantationen [31]	27
8	Lebertransplantation einem Teilorgan (Split-Leber) [31]	27
9	Überblick über alle zur Lebertransplantation aufgrund HCC gelisteten Patienten einschließlich der Patienten, die als nicht transplantabel (NT) bei Eurotransplant gemeldet werden mussten, während der Wartezeit verstorben sind oder zum Abschluss der Datenermittlung noch auf der Warteliste waren	30
10	Überblick über Tendenzen der Lebertransplantationen insgesamt im Vergleich zu den Transplantationen bei HCC in Kiel Nov. 1997 bis Nov. 2012	31
11	Indikationen für die Lebertransplantation	34
12	Überblick über Anteile der durchgeführten bildgebenden Verfahren	35
13	AFP-Werte zu Beginn der Therapie	35
14	AFP-Werte im Verlauf der Therapie	36
15	Auswertung der Explantate und Resektate mit den entsprechenden Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation	42
16	Anzahl der HCC-Herde in den explantierten Organen	42
17	5-Jahresüberlebensrate der Patienten hinsichtlich der Tumoranzahl, getrennt nach einzelner bzw. multipler Tumorherden ($p = 0,045$) [15].	47
18	Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten in Bezug auf die Gesamtgröße des Tumors. Dabei wurde die Grenze von 8 cm gesetzt ($p = 0,001$) [15].	48
19	Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten, mit und ohne mikrovaskulärer Invasion durch HCC ($p = 0,042$) [15]	49
20	Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten, innerhalb der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation ($p = 0,007$) [15]	50
21	Tumorfrees 5-Jahres-Überleben der Patienten, innerhalb und außerhalb der Milan-Kriterien ($p = 0,023$) [15]	51
22	5-Jahres-Überleben der Patienten, deren Tumor innerhalb, bzw. außerhalb der Milan-Kriterien eingeordnet wurde ($p = 0,203$) [15]	51

23	Tumorfreies 5-Jahres-Überleben der Patienten in Bezug auf das Ansprechen des Tumors auf die Bridging-Therapie, welches durch die mRECIST-Kriterien bewertet wurde ($p = 0,851$) [15]	52
24	Bridging-Therapien mit nachfolgenden 5-Jahresüberlebensraten und tumorfreiem 5-Jahres-Überleben der Patienten [15]	53
25	5-Jahres-Überleben der Patienten ohne Rezidiv und mit Rezidiv ($p = 0,004$) [15]	54
26	5-Jahres-Überleben der Patienten je nach Organallokation ($p = 0,880$) [15] . .	55

Tabellenverzeichnis

1	Hochrisikopatienten mit Leberzirrhose zur sorgfältigen Beobachtung	3
2	MELD-Äquivalente zur 3-Monatsmortalität bei Patienten mit Leberzirrhose [3] .	4
3	Zusammenhang zwischen MELD-System und Dringlichkeit einer Transplantation [3]	5
4	Maßgebliche Kriterien für die Vergabe eines matchMELD bei der Organvermittlung bei Lebertransplantationen [3]	6
5	TNM-Klassifikation 7.Fassung bei HCC	9
6	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Einteilung [13]	10
7	Überblick zu den Kriterien für eine Lebertransplantation bei HCC in Bezugnahme auf die unterschiedlichen Autoren [1] [5] [27] [28] [21] [33]	14
8	Einteilung der Patienten gemäß der Zuordnung zur ELAS- und MELD-Score-Ära	18
9	Überblick der mRECIST-Kriterien [23] [9]	22
10	Überblick über Anzahl der Lebertransplantationen insgesamt im Vergleich zu den Transplantationen bei HCC in Kiel Nov. 1997 bis Nov. 2012	31
11	Überblick über beobachtete Patienten	32
12	Indikationen der beobachteten Patienten für die Lebertransplantation	33
13	Bildgebende Verfahren im Überblick	35
14	AFP-Laborwerte zu Beginn und im Verlauf der Therapie	36
15	Bridging-Therapie bei beobachteten Patienten während der Wartelistenzeit . . .	37
16	Tumorprogress (PD) nach einer erfolgten Bridging-Therapie bei 5 Patienten . . .	38
17	Bewertung des Tumorsprechens auf die Therapie mittels der mRECIST-Kriterien auf Patienten (n = 70) mit Ausnahme der inzidentellen HCC (n = 12)	38
18	Organangebote der transplantierten Leberspenden	39
19	Wartezeit der beobachteten Patienten für eines neues Organ nach Organtyp aufgeteilt	40
20	Spenderassoziierte Ursachen für eingeschränkt vermittelbare Organe, teilweise Mehrfachnennung	40
21	Zuordnung der radiologischen Befunde zu den Milan-Kriterien	43
22	Zuordnung der pathohistologischen Befunde der Explantate zu den Milan-Kriterien	43
23	Zutreffen der UCSF-Kriterien innerhalb der ELAS-Ära und MELD-Ära bezüglich der pathohistologischen Befunde	44
24	4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der ELAS- und der MELD-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde . .	44
25	4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der ELAS-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde	45
26	4-Felder-Tafel zum Zutreffen der Milan-Kriterien innerhalb der MELD-Ära bezüglich der radiologischen und der pathohistologischen Befunde	45
27	Die perioperative Mortalität in den verzeichneten Fällen (n = 4)	46
28	Übersicht zu 10 Patienten mit Rezidiven und deren Merkmalen [15]	54

29	Überblick über notwendige Re-Transplantationen bei primär HCC-begründeten Lebertransplantationen	56
----	---	----

Literatur

- [1] EASL-EORTC Clinical Practise Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. In: *Journal of Hepatology* 56 (2012), S. 908–943
- [2] In: (Zugriff am 02.10.2012). <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2005/05dgch619.shtml>
- [3] BUNDESÄRZTEKAMMER: Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. In: *Ständige Kommission Organtransplantation* (2011)
- [4] CHERQUI, D. ; AL et: Liver Resection for Transplantable Hepatocellular Carcinoma. In: *Annals of Surgery* 250 (2009), November, Nr. 5, S. 738–746
- [5] CLAVIEN, P. A. ; AL et: Recommendation for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. In: *The Lancet Oncology* (2011), Nr. November 1, S. 1–12
- [6] COOMBES, J. ; TROTTER, J. : Developement of the Allocation System for Deceased Donor Liver Transplantation. In: *Clinical Medicine and Research* 3 (2005), Nr. 2, S. 87–92
- [7] CUCCHETTI ; AL et: Can the Dropout Risk of Candidates with Hepatocellular Carcinoma Predict Survival after Liver Transplantation ? In: *American Journal of Transplantation* 11 (2011), S. 1696–1704
- [8] DUFFY, J. P. ; AL et: Liver Transplantation Criteria for Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded. In: *Annals of Surgery* 246 (2007), September, Nr. 3, S. 502–511
- [9] EISENHAUER ; AL et: New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). In: *European Journal of Cancer* 45 (2011), S. 228–247
- [10] EUROTRANSPLANT: Patientenbroschüre. In: *Eurotransplant* (Zugriff am 02.10.2012). http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany
- [11] FACCIUTO, M. ; AL et: Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and without Milan criteria. In: *Hepato-Pancreato-Biliary Association* 11 (2009), S. 398–404
- [12] FREEMAN, R. B. ; AL et: Optimizing Staging for Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of the UNOS/OPTN Database. In: *American Association for the Study of Liver Diseases* (2006), S. 1504–1511
- [13] GRETEN, T. F. ; MANNS, M. P.: *Das hepatozelluläre Karzinom - Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte*. Bremen : Uni-Med Verlag Ag, 2008. – ISBN 978—3—8—37—41—0

- [14] GUMP, V. ; HENSS, H. : Leberkrebs. In: *Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer Klinisches Krebsregister* (2010)
- [15] HEITS, N. ; ET al: Dilemma of HCC Staging and Treatment Prior to Liver Transplantation. (2013)
- [16] H.J.SCHLITT, M. S. T. M.Loss ; ET.AL.: Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und "incentives" für Transplantationszentren. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49 (2010), Nr. November 29, S. 30–38
- [17] J.BELGHITI, B. C. ; ET al: Treatment before Liver Transplantation for HCC. In: *Annals of Surgical Oncology* (2008), Nr. Januar 31, S. 993–1000
- [18] KIM, W. R. ; AL et: Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. In: *New English Journal of Medicine* 359 (2009), S. 1018–1026
- [19] LAI, Q. ; AVOLIO, A. ; AL et: Recurrence of hepatocellular cancer after liver transplantation: The role of primary resection and salvage transplantation in East and West. In: *Journal of Hepatology* 57 (2012), S. 974–979
- [20] LIU, F. ; AL et: Salvage Liver Transplantation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma within UCSF Criteria after Liver Resection. In: *PLOS ONE* 7 (2012), November, Nr. 11, S. 1–9
- [21] LO, C. : Downstaging of Hepatocellular Carcinoma Before Transplantation: An Advance in Therapy or Just Another Selection Criterion. In: *American Journal of Trnasplantation* 8 (2008), S. 2485–2486
- [22] M.CESCON, M. A. P. A. Cucchetti C. A. Cucchetti: Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. In: *Journal of Hepatology* 58 (2013), Nr. July 26, S. 609–618
- [23] MERTEN, E. van Persijn v. ; GELDERBLOM, H. ; BLOEM, J. L.: RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. In: *European Society of Radiology* 20 (2010), S. 1456–1467
- [24] M.GUBA, M. K. M.Angele ; ET.AL.: Therapie des hepatozellulären Karzinoms vor Lebertransplantation. In: *Der Chirurg* (2013), S. 1–6
- [25] N.KNETEMANN, D. E. S. M. K. T. Livraghi L. T. Livraghi: Tolls for Monitoring Patients with Hepatocellular Carcinoma on the Waiting List and After Liver Transplantation. In: *Liver Transplantation* 17 (2011), Nr. October, S. 117–127
- [26] ORGANTRANSPLANTATION, D. S.: Organspende Kompakt. In: *DSO* (Zugriff am 02.10.2012). <http://www.dso.de/infocenter/krankenhaeuser/arbeitsmittel.html>

- [27] POMFRET ; AL et: Report of a National Conference on Liver Allocation in Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. In: *American Association for the Study of the Liver Diseases* (2009), S. 262–278
- [28] RAVAIOLI ; AL et: Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially the Milan Selection Criteria. In: *American Journal of Transplantation* (2008), S. 2547–2557
- [29] RENZ, J. F. ; AL et: Utilization of Extended Donor Criteria Liver Allografts Maximizes Donor Use and Patient Access to Liver Transplantation. In: *Annals of Surgery* 242 (2005), October, Nr. 4, S. 556–565
- [30] SANTI, V. ; AL et: The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. In: *Journal of Hepatology* 56 (2012), S. 397–405
- [31] T. BECKER AND, F. B.: Manual Lebertransplantation. (2011), S. 40–42
- [32] T. DUMITRA, S. D. ; ET al: Pretransplantation Alpha-Fetoprotein Slope and Milan-Criteria: Strong Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Transplantation. In: *Transplantation* 95 (2013), Nr. January 15, S. 228–233
- [33] V. MAZZAFERRO, E. R. ; ET al: Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. In: *The New England Journal of Medicine* (1996), Nr. March 14, S. 693–699
- [34] YAO, F. Y. ; AL et: Excellent Outcome Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation: An Intention-to-Treat Analysis. In: *American Association for the Study of Liver Diseases* (2008), S. 819–827