

Aus der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow
Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluierung von Risikofaktoren für das Auftreten von Früh- und Spätrezidiven des hepatozellulären Karzinoms nach einer Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Unterluggauer

aus Korneuburg

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1. Abstract.....	7
1.1. Deutsch.....	7
1.2. Englisch.....	9
2. Einleitung.....	10
2.1. Lebertransplantation.....	10
2.1.1. Alternative Techniken.....	12
2.2. Das hepatozelluläre Karzinom.....	12
2.2.1. Epidemiologie.....	12
2.2.2. Ätiologie.....	13
2.2.3. Klinik und Diagnostik.....	14
2.2.4. Stadieneinteilung und Klassifikation.....	16
2.2.5. Therapie.....	20
2.2.5.1. Chirurgische Verfahren.....	20
2.2.5.2. Lokale Therapieverfahren.....	21
2.2.5.3. Systemische Therapie.....	23
2.3. Rezidiv des HCCs nach der Lebertransplantation.....	24
2.4. Fragestellung.....	25
3. Methoden und Materialien.....	26
3.1. Studiendesign.....	26
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
3.2. Datenerhebung.....	27
3.3. Statistische Auswertung.....	30
4. Ergebnisse.....	32
4.1. Patienteneigenschaften.....	32
4.2. Tumoreigenschaften.....	32
4.2.1. Anzahl der HCC-Herde.....	33
4.2.2. Größe der HCC-Herde.....	34
4.2.3. Lokalisation der HCC-Herde.....	34

4.3. Vorbehandlung.....	34
4.4. Transplantation.....	34
4.5. Tod und Gesamtüberleben.....	35
4.6. Rezidive	37
4.6.1. Frührezidiv versus Spätrezidiv	42
4.6.1.1. Subgruppenanalyse Milan-Kriterien	46
5. Diskussion	49
5.1. Langzeitüberleben.....	49
5.2. Auftreten eines Rezidivs.....	50
5.2.1. Milan-Kriterien	51
5.2.2. UCSF-Kriterien	52
5.2.3. MELD-Score.....	53
5.2.4. Wartezeit	54
5.2.5. Alpha-Fetoprotein.....	55
5.2.6. Tumorstadium	56
5.2.7. Tumorlokalisation	59
5.2.8. Resektion	60
5.2.9. Immunsuppressive Therapie	60
5.2.10. Einfluss weiterer Faktoren auf den Zeitpunkt des Rezidivauftritts.....	61
5.3. Limitationen	63
5.4. Fazit	64
Literaturverzeichnis	65
Eidesstattliche Versicherung	80
Lebenslauf.....	81
Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CMV	Zytomegalievirus
CT	Computertomographie
DCP	Des-gamma-carboxy prothrombin
ELAS	Eurotransplant Liver Allocation System
G	Differenzierungsgrad
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
UNOS	United Network for Organ Sharing
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MV	Multivariate Analyse
MWA	Mikrowellenablation
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NS	Nicht signifikant
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
RFA	Radiofrequenzablation
SE	Standard Exception
SLT	Salvage liver transplantation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
UCSF	University of California, San Francisco
UICC	Union Internationale contre le Cancer
UV	Univariate Analyse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der dem HCC zugrundeliegenden Leberzirrhose.....	32
Abbildung 2: Todesursachen der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum...	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Gesamtkollektiv	37
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit Rezidiv und Patienten ohne Rezidiv.....	38
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit keinem Rezidiv und für Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation	11
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des HCCs.....	18
Tabelle 3: Stadieneinteilung des HCCs	18
Tabelle 4: Grading nach Edmondson und Steiner (1954).....	19
Tabelle 5: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten ohne Rezidiv und der Patienten mit Rezidiv	38
Tabelle 6: Rezidivraten nach Zeitpunkt des Auftretts.....	43
Tabelle 7: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten mit Frührezidiv und der Patienten mit Spätrezidiv	44
Tabelle 8: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten die innerhalb der Milan-Kriterien operiert wurden mit Frührezidiv und Spätrezidiv	47

1. Abstract

1.1. Deutsch

Einleitung:

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt weltweit einen häufigen Tumor mit einer hohen Mortalitätsrate und zunehmender Inzidenz dar. Als potentiell kurative Therapie steht unter anderem die Lebertransplantation zur Verfügung. Wird bei Diagnose eines HCCs eine Lebertransplantation durchgeführt und es tritt in weiterer Folge ein Rezidiv des Tumors auf, so ist die Prognose äußerst ungünstig. Mit einer besonders schlechten prognostischen Bedeutung ist dabei das Frührezidiv assoziiert. Um ein langes rezidivfreies Überleben nach einer Lebertransplantation sicherzustellen und um optimale Therapieentscheidungen prä- und postoperativ zu treffen, ist es wichtig, Faktoren zu identifizieren, die den Rezidivaustritt, insbesondere den des Frührezidivs, begünstigen.

Methodik:

Von 1989 bis 2015 wurden 487 HCC-Patienten der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin bei Diagnose eines HCCs lebertransplantiert und bis Mai 2016 nachbeobachtet. 444 der Patienten konnten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, bei denen kein Rezidiv aufgetreten ist, und Patienten, bei denen es zu einem Rezidivaustritt kam. Die Rezidivgruppe wurde anschließend unterteilt in Patienten, die ein Frührezidiv entwickelt haben (unter zwei Jahren), und Patienten, die ein Spätrezidiv entwickelt haben (nach zwei Jahren). Es wurden klinisch- pathologische Eigenschaften dieser Gruppen untersucht und verglichen.

Ergebnisse:

Von den 444 Patienten entwickelten 95 (21,4%) ein Rezidiv, wobei dieses in 64 Fällen (14,4%) als Frührezidiv zu klassifizieren war. Patienten mit einem Frührezidiv hatten eine 1-3-5-Jahresüberlebensrate von 75,0%-18,3%-6,7%, Patienten mit einem Spätrezidiv haben eine 1-3-5-Jahresüberlebensrate von 100%-100%-77,4%.

In der multivariaten Analyse konnte ein Alpha-Fetoprotein-Wert (AFP), der präoperativ über 400ng/ml lag, mit $p=0,037$ sowie eine makrovaskuläre Invasion des Tumors mit $p=0,044$ als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Frührezidivs identifiziert werden.

Schlussfolgerung:

Vor allem im Hinblick auf den schlechten Outcome von früh aufgetretenen Rezidiven innerhalb der ersten zwei Jahre nach Lebertransplantation ist zu überlegen eine individuelle Tumornachsorge in Form von engerer bildmorphologischer Überwachung und Tumormarkererhebung durchzuführen. Dies sollte vor allem bei Patienten mit hohen präoperativen AFP-Werten und einer postoperativ diagnostizierten makrovaskulären Invasion in Erwägung gezogen werden.

1.2. Englisch

Introduction:

Hepatocellular carcinoma (HCC) is among the most common types of cancer with a high mortality rate and an increasing incidence. Among others, liver transplantation is available as a potentially curative therapy. While tumor recurrence is typically associated with poorer prognosis, post- liver transplant patients with early recurrences have, unfortunately, an even lower prognosis rate. Identifying factors that promote recurrence, especially early recurrence, it is imperative to make optimal treatment decisions pre- and postoperatively.

Methods:

A retrospective evaluation of clinical and histological data of 487 patients, who underwent liver transplantation for HCC between 1989 and 2015 was performed. Based on inclusion- and exclusion criteria, 444 of the 487 patients were included in the current study. The patients were divided into two groups: patients who did and did not develop disease recurrence. The recurrence group was then subdivided into patients who developed early recurrence (within two years) and patients who developed a late recurrence (after two years). Clinical and histological parameters of these groups were investigated and compared.

Results:

Of the 444 patients, 95 (21.4%) developed recurrences, whereas in 64 cases (14.4%) this was classified as early recurrences. Patients with an early recurrence had survival rates at 1-, 3- and 5-years of 75%-18%-6.7%, respectively. In the late recurrence group, survival rates at 1-, 3-, and 5- years were 100%-100%- 77.4%, respectively.

In multivariate analysis, Alpha-fetoprotein values (AFP) preoperatively higher than 400ng/ml ($p=0.037$), and a macrovascular infiltration ($p=0.044$) could be identified as an independent risk factor for the manifestation of early recurrence.

Conclusion:

In view of the poor outcome of early recurrences after liver transplantation, it is to be considered that patients with high preoperative AFP values and macrovascular infiltration, would benefit of an individualized postoperative tumor surveillance.

2. Einleitung

2.1. Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation am Menschen führte 1963 der US-amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl in Denver durch¹. Wenige Jahre später erfolgte 1969 erstmals eine solche Operation auch in Deutschland, geleitet von Alfred Gütgemann und T. S. Lee am Universitätsklinikum Bonn². Das Verfahren etablierte sich zusehends, vor allem mit Weiterentwicklung der Immunsuppressiva und den Methoden zur Organkonservierung. Da sich auch die chirurgischen Techniken und das perioperative Management zusehends verbessern, sind 1-Jahres-Überlebensraten von 90% möglich. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt immerhin noch bei 71%.³

In Deutschland wurden im Jahr 2015 891 Lebertransplantationen durchgeführt und 1489 Patienten auf die Warteliste gesetzt⁴. Die Wartezeit auf eine Organtransplantation hat stark zugenommen und so machen die nachlassende Zahl der Organspender sowie die besseren Überlebensraten während der Wartezeit eine strikte Vergabe der zur Verfügung stehenden Organe notwendig⁵.

In Deutschland wird nach dem Model of End-Stage Liver Disease (MELD) Score die Organvergabe durch Eurotransplant, die Vermittlungsstelle für Organspenden in den Benelux-Ländern, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn, geregelt. Der MELD-Score wurde 2002 von der United Network for Organ Sharing (UNOS) eingeführt und vier Jahr später von Eurotransplant übernommen⁶.

Er lässt sich aus Bilirubin, Kreatinin und der International Normalized Ratio (INR) nach folgender Formel berechnen: $[10 \times (0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)]$ und dient zur Abschätzung der Drei-Monats-Mortalität von Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung. Der Wert kann von sechs bis 40 reichen, wobei ein höherer Wert mit einer höheren Mortalität in Verbindung gebracht wird. So zeigen Patienten mit einem MELD-Score unter neun eine Drei-Monats-Mortalität von 1,9%, mit einem MELD-Score von 40 liegt diese schon bei 71,3%.^{7,8}

Für Erkrankungen, die zu keiner Erhöhung der Laborparameter führen, jedoch zu einer hohen Mortalität beitragen, wurde der match-MELD-Score eingeführt. Diese Patienten erhalten eine Ausnahme (Standard Exception) auf der Warteliste. Es werden Bonuspunkte zum MELD-Score hinzugerechnet, die sich alle drei Monate erhöhen, wenn, je nach Erkrankung, bestimmte Kriterien erfüllt sind. Zu Erkrankungen, bei denen der

match-MELD-Score verwendet werden darf, gehört auch das hepatozelluläre Karzinom. Hier wird der initiale match-MELD mit 22 Punkten festgelegt, weil von einer 3-Monats-Mortalität von 15% ausgegangen wird. Nach drei Monaten wird der Patient höhergestuft, entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität von 10%.^{8,9}

So soll gewährleistet werden, dass der Patient noch rechtzeitig transplantiert werden kann, bevor er aufgrund des Tumorprogresses von der Warteliste genommen werden muss.

Der Patient mit dem höchsten Punktwert, sprich der höchsten Mortalität, soll als nächstes eine Leber erhalten. Dieses Vorgehen wird als „Sickest-First-Policy“ bezeichnet.

Davor wurde die Vergabe der verfügbaren Organe nach Wartezeit und durch die Child-Pugh-Klassifikation geregelt. Publiziert wurde sie erstmals 1964 von C. G. Child und J. G. Turcotte, um dann acht Jahre später von R.N. Pugh nochmal modifiziert zu werden.¹⁰

Die Einteilung in die drei Stadien richtet sich nach den Laborparametern Bilirubin, Albumin und dem Gerinnungsparameter (Quickwert oder INR). Beachtung findet hierbei auch die Ausprägung eines Aszites und/oder einer Enzephalopathie.

Tabelle 1: Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Serumbilirubin (g/dl) (µmol/l)	<2,0 (<35)	2,0–3,0 (35–50)	>3,0 (>50)
Quickwert (%) bzw. INR	>70 <1,70	40–70 1,71-2,20	<40 >2,20
Aszites in der Sonographie	keiner	mittelgradig	massiv
Enzephalopathie	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV

Nach Addition der Punkte der einzelnen Parameter ergibt sich folgende Einteilung:

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-9 Punkte

Child C: 10-15 Punkte

Eine häufige Indikation zur Lebertransplantation stellen virale Hepatitiden dar, die gleichzeitig die Leberzirrhose als Endstadium therapieren und bei entsprechender medikamentöser Therapie als Infektsanierung dienen. Als weitere Ursachen, die eine Lebertransplantation nötig machen können, sind cholestatische Lebererkrankungen,

Stoffwechselerkrankungen, genetische Erkrankungen und Malignome zu nennen. In Deutschland liegen nach der Leberfibrose bzw. -zirrhose (n=349) und den alkoholtoxischen Lebererkrankungen (n=342) Malignome (n=220) auf Platz drei der Ursachen, die eine Lebertransplantation erfordern.¹¹ Ist von einer alkoholinduzierten Leberzirrhose auszugehen, kann der Patient erst nach sechsmonatiger Alkoholkarenz auf die Warteliste aufgenommen werden. Dazu kann, neben Ethylglucuronid in Urin- oder Haarproben die Höhe des Kohlenhydrat-defizienten Transferrins im Blut erhoben werden. Um das Suchtverhalten besser beurteilen zu können, wird zusätzlich eine Stellungnahme von ärztlichen Kollegen aus der Transplantationspsychologie, Psychosomatik oder Psychiatrie eingeholt.¹²

2.1.1. Alternative Techniken

Die Anatomie der Leber ermöglicht es, die Operation als Split-Lebertransplantation durchzuführen. Dabei wird das Organ des hirntoten Spenders in seine beiden Leberlappen geteilt und zwei Patienten transplantiert werden können. Dadurch gibt es mehr größentechnisch passende Transplantate, insbesondere für Kinder.

Neben der postmortalen Leberspende gibt es auch die Möglichkeit einer Teilleber-Lebenspende. Dieses Verfahren wurde in Deutschland 2015 in 5% der Transplantationen angewandt.⁴

2.2. Das hepatozelluläre Karzinom

2.2.1. Epidemiologie

Das HCC ist der fünfthäufigste Tumor bei Männern weltweit, bei den Frauen rangiert er auf neunter Position¹³. Die HCC-Prävalenz ist bei Männern rund vier- bis zehnfach höher als bei Frauen¹⁴.

Wurden 2008 weltweit 748.300 neue Patienten mit Lebertumoren verzeichnet, so waren es 2012 schon 782.500. Leberkrebs zählt zu den wenigen Krebsarten mit steigender Inzidenz und Mortalität. Bei rund 70-90% der Fälle handelt es sich hierbei um ein HCC. Das HCC ist somit der häufigste primäre Lebertumor des Menschen.^{13,15}

Die Inzidenz des Tumors unterliegt weltweit erheblichen regionalen Unterschieden. Besonders verbreitet ist das HCC in Asien und in Teilen Afrikas, was mit der hohen Rate an Hepatitis-B-Virus (HBV) infizierten Menschen in Verbindung gebracht werden kann¹³. Besonders wenige Fälle werden in Südeuropa verzeichnet¹⁶.

Vor allem in Ländern mit sonst gewohnt niedrigen Raten von Lebertumoren wie West-Europa und US-Amerika ist die Inzidenz steigend. Denn hier spielen nicht nur Hepatitis-Infektionen eine Rolle, sondern vor allem alkoholtoxische Lebererkrankungen und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH).¹⁷

In US-Amerika hat sich die Inzidenz des HCC von 1976 bis 2011 von 2.6 pro 100.000 auf 8.6 pro 100.000 verdreifacht¹³.

Durch seine rasche Progredienz belegt das hochmaligne HCC weltweit die dritte Stelle der durch Krebs bedingten Todesursachen¹⁶. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Patienten mit HCC, die erst nach dem Auftreten von Symptomen eine Diagnose erhalten, bei lediglich 0-10%¹⁸. 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% lassen sich erreichen, wenn die Diagnose durch Früherkennungsuntersuchungen gestellt werden kann¹⁹.

2.2.2. Ätiologie

In 80% der Fälle liegt der Entstehung eines HCC das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, die Leberzirrhose, zugrunde¹⁴. Deshalb stellt die Leberzirrhose auch einen Hauptrisikofaktor, unabhängig von ihrer Ätiologie, dar.

Doch auch die chronische HBV-Erkrankung ohne Leberzirrhose kann zu der Entstehung eines HCC führen¹⁹. Die Wahrscheinlichkeit, ein HCC zu entwickeln, steigt hierbei mit der Viruslast²⁰.

Während in Asien und Afrika das HBV die Hauptursache für die Entstehung eines HCC darstellt, sind in Deutschland derzeit die chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und übermäßiger Alkoholkonsum als wesentlichste Auslöser zu nennen. Weltweit gesehen wird eine HCV-Infektion für etwa 25% der HCCs verantwortlich gemacht.²¹

Wenn nach einer akuten HCV-Infektion der Virusnachweis über sechs Monate hinweg gelingt, spricht man von einer chronischen HCV-Infektion. Dies geschieht mit ca. 50-80% in einer Mehrzahl der Fälle. Eine aktive Virusreplikation kann durch HCV-Ribonukleinsäure nachgewiesen werden. Auf dem Boden der HCV-Infektion entwickelt sich bei ca. 15-35% der Patienten im Verlauf der nächsten 10-30 Jahre eine Leberzirrhose.²²

Die chronische HBV-Infektion spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Leberzirrhose. Nicht nur HBs-Antigentträger (HBsAg positiv), sondern auch Patienten mit serologisch nachweisbarer Virusreplikation (HBsAg und HBeAg positiv) zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC.²³

Nach der Lebertransplantation ist eine Reinfektion mit HBV oder HCV unbedingt zu vermeiden. Besonders die neuen direkt antiviral wirkenden Substanzen, die auch Patienten im Rahmen einer Lebertransplantation die Möglichkeit auf eine erfolgreiche Eradikation der Hepatitis C geben sollen, sind aussichtsreich. Sie versprechen nicht nur eine interferonfreie und nebenwirkungsärmere, sondern auch eine effektivere Prävention vor Reinfektionen mit dem Virus nach der Lebertransplantation.^{24,25}

Neben dem chronischen Alkoholabusus stellt auch die NASH, vor allem in westlichen Ländern, ein zunehmendes Problem dar. Die NASH, verursacht durch Adipositas und/oder Diabetes mellitus, ist insbesondere in den letzten Jahren vermehrt als Risikofaktor wahrgenommen worden.²⁶

Durch eine Koexistenz mehrerer Risikofaktoren steigt das Erkrankungsrisiko signifikant an. So verdoppelt zusätzlicher Alkoholabusus neben einer bestehenden HBV- oder HCV-Infektion das Risiko, ein HCC zu entwickeln²⁷. Auch die Exposition mit exogenen Stoffen wie Aflatoxin in Kombination mit einer viralen Hepatitisinfektion scheint das Erkrankungsrisiko zu erhöhen²⁸.

Aflatoxine sind Gifte bestimmter Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus flavus*), die durch den Verzehr lebensbedrohliche Zustände verursachen können, unter anderem durch eine hervorgerufene schwere Leberschädigung. Es konnte in Tiermodellen bei chronischer Exposition eine kanzerogene Wirkung des Giftes gezeigt werden. Es scheint ein Zusammenhang zwischen aufgenommener Aflatoxinmenge und Entstehen eines HCC beim Menschen zu bestehen.²⁹

Genetische Erkrankungen wie Hämochromatose, Morbus Wilson und Alpha-1-Antitrypsinmangel sind seltener einer Leberzirrhose und daraus resultierend einem HCC zugrunde liegend, dürfen aber bei der Diagnose nicht außer Acht gelassen werden.

Unabhängig davon, welche Noxe auf die Leber einwirkt, sieht ihre Reaktion immer ähnlich aus. Es kommt zu Lebergewebsnekrosen und entzündlichen Regenerationsprozessen des Bindegewebes. Regeneratknoten werden gebildet und im weiteren Verlauf kann es durch eine erhöhte Mitoserate zur Entstehung eines HCCs kommen. Für die Entstehung des HCCs wird von einem Prozess, der dem kolorektalen Karzinom mit seiner Adenom-Karzinom-Sequenz ähnlich ist und ebenfalls in mehreren Schritten abläuft, ausgegangen.

2.2.3. Klinik und Diagnostik

Neben der typischen B-Symptomatik, wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Leistungsschwäche, zeigt das HCC selbst keine bestimmten klinischen Anzeichen. Durch

die hohe Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten und weil funktionell ausgefallenes Lebergewebe in der Regel gut kompensiert werden kann, bleiben HCCs lange asymptomatisch. Oft fällt die Diagnose eines HCCs erst nach langjährigem Verlauf einer Lebererkrankung, wie zum Beispiel einer chronischer Hepatitis C- Infektion, wenn Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, allgemeine Abgeschlagenheit, Fieber, Ikterus oder Aszites auftreten. Als wenig richtungsweisend gelten hierbei Laborbefunde wie erhöhte Transaminasen und Cholestaseparameter. So liegt es an den behandelnden Ärzten regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung durchzuführen, um ein HCC nicht zu übersehen. Dabei hat sich neben der Abdomensonographie auch das Messen des Tumormarkers AFP bewährt. Die sonographische Untersuchung steht oftmals am Anfang einer diagnostischen Untersuchung, wenn der Verdacht auf Bestehen eines HCCs geäußert wurde. Sie zeigt hierbei Werte für die Sensitivität von 60% und 97% bei der Spezifität auf.³⁰

Die Sensitivität von AFP liegt mit 41–65% in einem lediglich befriedigenden Bereich. Die Spezifität liegt bei 80–94%. Falsch positiv ist der Marker während einer Schwangerschaft, einer aktiven Lebererkrankung wie einer akuten Hepatitis A und bei bestimmten gastrointestinalen Tumoren.³¹

Besonders kleine, gut differenzierte Karzinome zeigen oft keine oder nur gering erhöhte AFP-Werte im Serum an³². Es scheint auch einen Zusammenhang zwischen der Art der Grunderkrankung und dem AFP-Level zu geben: so gehen HCCs seltener mit einer AFP-Erhöhung einher, wenn die Patienten eine HBV-Infektion hatten, als dies bei einer chronischen Hepatitis C der Fall ist³³.

Kritisch sollten vor allem langsam steigende Werte betrachtet werden.

Weitere Tumormarker für das HCC sind z.B. Golgi protein 73, Squamous cell carcinoma antigen, Glypican-3 und α -L-fucosidase, die in ihrer Sensitivität AFP überlegen sind, in der Routinediagnostik jedoch nicht eingesetzt werden. In Kombination mit AFP könnte die Rate an richtigen Diagnosen gehoben und die an falschen Diagnosen gesenkt werden. Auch der Zytokine Transforming Growth Factor- β 1 und Vascular Endothelial Growth Factor sind mittlerweile als mögliche Diagnosekriterien untersucht worden und scheinen vor allem in der Diagnostik von Rezidiven eine vielversprechende Methode für die Zukunft zu sein.³¹

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aus 2013 empfehlen eine Untersuchung der Leber bei Risikopatienten mittels Sonographie in sechsmonatigen Abständen. Die Ultraschallkontrolle kann mit einer Messung des AFP-Spiegels kombiniert werden. Sollte in einer der Untersuchungen etwas pathologisch auffallen oder die Leber mittels Sonographie nicht ausreichend darstellbar sein, so ist die Indikation einer Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) zur weiteren Abklärung gegeben. Wenn ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten zu sehen ist, ist die Diagnose eines HCCs zu stellen. Bei malignitätsverdächtigen Leberherden ≥ 2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung sollte primär eine zweite Kontrastmittelverstärkte Bildgebung eingesetzt werden. Alternativ kann eine Biopsie des malignomverdächtigen Tumors durchgeführt werden. Ist der Tumor kleiner als 2 cm, ist die histologische Untersuchung einer zweiten Bildgebung vorzuziehen, da die Spezifität und Sensitivität größer sind. Eine histologische Sicherung sollte jedoch vor Einleiten einer Therapie bei HCC-Verdacht nur dann erfolgen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Ist eine Operation wie Resektion oder orthotope Lebertransplantation schon geplant, kann den Patienten eine Biopsie erspart werden. Neben dem 3-Phasen CT nach intravenöser Kontrastmittelgabe bzw. einem MRT sollten bei Verdacht des Vorliegens eines HCCs zur weiteren Abklärung und Abschätzung des Fortschritts der Erkrankung auch eine Hepatitisserologie und ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen durchgeführt werden.³⁴

2.2.4. Stadieneinteilung und Klassifikation

Durch den Mangel an Spenderorganen ist eine strikte Vergabe der vorhandenen Organe notwendig. Es muss das postoperative Überleben nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCC genauso gut sein, wie für Patienten im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung³⁵.

Aus diesem Grund sind Klassifikationsmodelle wie die Milan-Kriterien entstanden. Sie gelten als gute Prädiktoren für das Überleben nach einer Lebertransplantation mit HCC. Ein Patient wird innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert, wenn Folgendes zutrifft:

1. ein singulärer Tumor muss einen kleineren Durchmesser als 5 cm haben
2. bei bis zu drei Läsionen darf keine mehr als 3 cm messen
3. es darf keine extrahepatischen Manifestationen geben
4. es darf keine Invasion großer Lebergefäße vorliegen

Diese Kriterien wurden 1996 erstbeschrieben und haben sich in der Klinik etabliert. Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben für Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, liegt bei 83%.³⁶ Es lässt sich eine Rezidivrate von 10-15 % beobachten, wenn innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wird^{36,37}. 2002 wurden sie von UNOS übernommen, um festzulegen, welche Patienten mit HCC für eine Transplantation geeignet sind³⁸.

In Europa wurde bis Ende 2006 der Child-Pugh-Score zur Allokation der Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste verwendet (vgl. Tabelle 1). Patienten mit HCC wurden somit vernachlässigt, da der Tumor zwar zu einer erhöhten Mortalität führt, sich dies jedoch nicht im Child-Pugh-Score niederschlägt. Daher wurde, nach amerikanischem Vorbild, das alte Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS), das auf dem Child-Pugh-Score basiert, vom MELD-Score zur Allokation abgelöst.³⁹ Seit Einführung des MELD-Systems am 16.12.2006 steht nach den medizinischen Kriterien, wie Blutgruppenkompatibilität und Größenkongruenz des Organs, die dringlichkeitsorientierte Organvergabe an erster Stelle, gefolgt von den Erfolgsaussichten.⁴⁰

Bei Patienten mit HCC werden Standard Exceptions (SE) berücksichtigt (vgl. 1.1.), die auf den Milan-Kriterien basieren. So wird diesen Patienten nur ein match-MELD-Score zugewiesen, wenn der Patient einen Tumor zwischen 2 und 5 cm hat bzw. bis zu drei Tumoren zwischen 1 und 3 cm Größe. Es dürfen außerdem keine extrahepatischen Metastasen und makrovaskulär invasives Wachstum vorliegen. Patienten mit HCC außerhalb dieser Kriterien können somit auch für eine Lebertransplantation gelistet werden, jedoch ohne SE.⁹ Bei diesen Patienten muss dabei vorausgesetzt sein, dass keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen und eine Tumordinfiltration der Pfortader und der Lebervenen ausgeschlossen ist. Sollten all diese Vorgaben nicht erfüllt sein, benötigt es die Zustimmung einer interdisziplinären Transplantationskonferenz, um eine begründete Ausnahme zur Organvergabe geltend zu machen.^{8,9}

Da jedoch Studien gezeigt haben, dass auch Patienten, die außerhalb der genannten Kriterien transplantiert werden, gute 5-Jahres-Überlebensraten aufweisen können, wurden an der University of California, San Francisco (UCSF) die Kriterien weiterentwickelt und stellen ein neues Klassifikationsmodell dar^{41,42}. Hiernach sollen folgende Eigenschaften auf ein HCC zutreffen, um transplantierbar zu sein:

1. ein singulärer Tumor muss einen kleineren Durchmesser als 6,5 cm haben

2. bei bis zu drei Läsionen darf keiner über 4,5 cm messen und die Summe der Durchmesser aller Tumore darf 8,5 cm nicht überschreiten

3. keine extrahepatische Manifestation oder vaskuläre Infiltration

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75,2%.⁴¹

Die Wichtigkeit der Gefäßinvasion spiegelt sich auch in der Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation (TNM) der Union Internationale contre le Cancer (UICC) wider, die in Tabelle 2 und 3 dargestellt ist⁴³.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des HCCs

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren ≤ 5 cm
T3	Multiple Tumoren > 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. porta oder der Vv. hepaticae
T4	Tumorinfiltration in Nachbarorgane ausgenommen Gallenblase oder Tumorperforation des viszeralen Peritoneums
Regionäre Lymphknoten (N)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung des HCCs

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0

Stadium IIIb	T4	N0	M0
Stadium IIIc	Jedes T	N1	M0
Stadium VI	Jedes T	Jedes N	M1

Über die Einteilung in T1 oder T2 eines solitären Tumors entscheidet also nicht die Größe, sondern das Vorliegen bzw. Fehlen einer mikrovaskulären Gefäßinfiltration. Diese ist jedoch oftmals erst in der histopathologischen Aufbereitung des resezierten Tumors möglich. Der Befall eines größeren Astes der Leber- oder Portalvene(n) klassifiziert das HCC als T3 und die direkte Infiltration des Tumors in Nachbarorgane, ausgenommen die Gallenblase, oder als T4 die Perforation des viszeralen Peritoneums.

Für die Aufnahme auf die Warteliste muss gesichert sein, dass bei dem Patienten kein extrahepatisches Tumorwachstum besteht. Während der Wartezeit muss dies durch regelmäßige Kontrollen auch weiterhin ausgeschlossen werden. Bei fortgeschrittenen Stadien sollte nur im Rahmen von kontrollierten Studien transplantiert werden.⁸

Der Differenzierungsgrad (G) wird durch die vorhandenen Gradingssysteme benannt. Beim Grading stehen prinzipiell drei relevante Grading-Formen zur Verfügung: Das generelle UICC-Grading und die HCC-spezifischen Gradings nach Edmondson und Steiner und das Grading nach Nzeako et al.^{44,45}. Das UICC-Grading wird im Zusammenhang mit dem HCC kaum angewandt, da es im Vergleich zu den anderen Grading-Formen weniger detailliert und nicht entitätsspezifisch ist. Nach UICC empfohlen ist das Grading nach Edmondson und Steiner. Es ist ein histologisch basiertes Grading (vgl. Tabelle 4). Das Grading nach Nzeako et al. stützt sich rein auf nukleäre Merkmale.^{34,44,46}

In der vorliegenden Studie wird auf das Grading von Edmondson und Steiner zurückgegriffen.

Tabelle 4: Grading nach Edmondson und Steiner (1954)

G1	hoch differenziert; Tumorzellen schwer von denen eines hepatozellulären Adenoms unterscheidbar
G2	gut differenziert; Tumorzellen ähnlich normalen Hepatozyten, aber Kerne größer und mit höherem Chromatingehalt; häufig azinäre Anordnung
G3	mäßig differenziert; Kerne größer und chromatinreicher als bei G2, azinäre Anordnung seltener als bei G2, häufiger Tumorroriesenzellen

G4	schlecht differenziert; hyperchromatische Kerne, Trabekel schwer zu identifizieren
----	--

2.2.5. Therapie

2.2.5.1. Chirurgische Verfahren

Um eine Heilung des Patienten zu ermöglichen, muss das HCC grundsätzlich vollständig entfernt werden, was in erster Linie mit chirurgischen Maßnahmen wie Tumorresektion oder Lebertransplantation zu erreichen ist.

Ein Vergleich zwischen Leberteilresektion und Lebertransplantation zeigt, dass das Gesamtüberleben nach drei Jahren bei beiden Gruppen vergleichbar (50% bzw. 47%), das rezidivfreie Überleben nach Transplantationen jedoch signifikant besser ist (46% bzw. 27%). Nach fünf Jahren liegt das Gesamtüberleben von Patienten mit HCCs im T-Stadium 1 oder 2, die transplantiert wurden (67 bis 75 %), über dem von Patienten mit Leberteilresektion (0 bis 56 %).⁴⁷

Da die Lebertransplantation nicht nur den Tumor entfernt, sondern mit der Zirrhose auch die ihm zugrundeliegende Lebererkrankung, ist das Verfahren bei Vorliegen eines HCCs innerhalb der Milan-Kriterien und fortgeschrittener Zirrhose die Therapie der Wahl^{36,48}.

Durch die Explantation der zirrhotischen Leber entfällt die Gefahr der Bildung eines Zweit-HCCs. Erfüllt der Tumor die Milan-Kriterien, sollte der Patient zeitnah in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Hier können die individuellen Risikofaktoren des Patienten interdisziplinär diskutiert werden, um eine Indikation für die Transplantation zu stellen.³⁴

Die operative Resektion des HCCs hat als Therapieoption jedoch durchaus ihre Berechtigung. Wenn postoperativ eine genügende Leberrestfunktion sichergestellt ist, sich der Tumor nicht in einem fortgeschrittenen Stadium befindet und vollständig entfernt wird, kann dieser Eingriff zum kurativen Erfolg führen. Dafür muss der tumortragende Leberabschnitt mit genügendem Sicherheitsabstand entfernt werden. Zu diesem Zweck werden je nach Tumorausdehnung Hemihepatektomien, erweiterte Hemihepatektomien, Segmentresektionen und Keilresektionen durchgeführt. Bei dem Verfahren der Resektion ist keine lebenslange Immunsuppression notwendig, wie das bei der Lebertransplantation der Fall ist. Wenn nach der primären Resektion ein Rezidiv des HCCs auftritt, kann eine SLT (salvage liver transplantation) durchgeführt werden, welche ein ähnliches

Gesamtüberleben nach einem, drei und fünf Jahren bietet wie die primäre Lebertransplantation (98/91/86% vs. 100/95/85%)⁴⁹.

2.2.5.2. Lokale Therapieverfahren

Falls Kontraindikationen für eine Resektion vorliegen oder der Tumor die Kriterien für eine orthotope Lebertransplantation nicht erfüllt, können nichtoperative Therapieoptionen wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) und die perkutane Ethanolinjektion (PEI) zum Einsatz kommen³⁴. Diese vorgestellten Methoden werden oft mit einer Operation kombiniert, so können sie im Sinne einer Bridging-Therapie bis zur Lebertransplantation genutzt werden. Initial inoperable Tumoren, die die vorgestellten Kriterien für eine Lebertransplantation nicht erfüllen, können präoperativ therapiert werden. Patienten, bei denen der Tumor erst durch die Intervention die Kriterien für eine SE auf der Warteliste erfüllen würde, bekommen keinen match-MELD zugewiesen und erhalten somit keine Bevorzugung auf der Warteliste. Es werden hier die Größe und das Stadium des Karzinoms vor der Intervention in einer Bildgebung herangezogen.⁹

Bridgingverfahren sollen auch eingesetzt werden, wenn der Patient initial die Kriterien für eine Lebertransplantation erfüllt, jedoch mit einer längeren Wartezeit zu rechnen ist, um den Tumor innerhalb der Transplantationskriterien zu halten. Hierfür hat sich allen voran die TACE etabliert.³⁴

Ein gutes Ansprechen auf die Bridging-Therapie im Vorfeld führt zu einem verlängerten Überlebensintervall und einer verminderten Rezidivrate⁵⁰.

2.2.5.2.1. Transarterielle Chemoembolisation

Bei der TACE wird direkt in die tumorversorgenden Arterien ein Chemotherapeutikum appliziert. Außerdem wird durch eine Embolisation der umliegenden Blutgefäße die Perfusion unterbrochen. Dies geschieht durch Gelatinepartikel, die den Blutfluss im Tumorareal verlangsamen und eine Hypoxie auslösen sollen⁵¹.

Ein Katheter wird über die Arteria femoralis in die Arteria hepatica eingeführt. Nach Aufsuchen der tumorversorgenden Arterien wird das Chemotherapeutikum eingespritzt und die Embolisation ausgelöst. Tumoren der Leber werden überwiegend arteriell versorgt, das übrige Lebergewebe portalvenös und arteriell⁵².

Durch die direkte Applikation erreichen hohe Konzentrationen des Medikaments den Tumor, während im umliegenden Gewebe bis zu 40-mal niedrigere Konzentrationen

gemessen werden als im Zielareal. Die angewendeten Chemotherapeutika sind hierbei meist Mitomycin C, Epirubicin, Doxyrubicin und Cisplatin. Zumeist wird Lipiodol als Zytostatikumträgersubstanz eingesetzt und sorgt dafür, dass das Chemotherapeutikum länger im Tumor verweilt. Als Embolisat finden vorwiegend Gelfoam Partikel und Polyvenyl-Alkohol Partikel Verwendung.³⁴

Es zeichnete sich jedoch bis heute hinsichtlich des Überlebens nach TACE kein Vorteil für ein bestimmtes Zytostatikum, ein bestimmtes Embolisat oder eine definierte Kombination dieser im direkten Vergleich ab⁵³.

Schlussendlich wird durch die hohe Zytostatikakonzentration und die Hypoxie eine Nekrose ausgelöst⁵¹. Der Grad der Nekrose kann bis zu 90% betragen. Diese Werte erzielt man eher bei hypervaskularisierten Herden und selektiver TACE. Anzustreben ist eine völlige arterielle Devaskularisierung des Tumors. Nach vier Wochen und bis zu drei Monaten kann die TACE gegebenenfalls wiederholt werden, um die vollständige Hypoxie des Tumors zu erreichen.³⁴

Bei einer Behandlung nach dem TACE-Verfahren können Symptome wie Schmerzen, Fieber, Transaminasenanstieg oder Emesis für einige Tage auftreten, im Allgemeinen wird die Therapie jedoch gut toleriert⁵⁴. Um die postinterventionellen Schmerzen zu verringern, können Lokalanästhetika intraarteriell prophylaktisch appliziert werden³⁴.

2.2.5.2.2. Radiofrequenzinduzierte Thermoablation

Das Prinzip der RFA ist die Erzeugung einer Nekrose mittels einer ca. 3 mm durchmessenden Sonde, die perkutan in den Tumor eingeführt wird und das Gewebe erhitzt. Die punktgenaue Positionierung der Nadel kann sono- oder computertomographisch gestützt erfolgen.

Nach derzeitiger Studienlage ist im Vergleich von Resektion und RFA die Rate an Lokalrezidiven nach RFA höher⁵⁵. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion liegt laut einer Meta-Analyse bei 95/81/60% und damit höher als nach RFA (91/72/50%)^{34,56}. Bei Tumoren die kleiner als 2 cm groß sind, scheint die Resektion der RFA nicht überlegen zu sein. Die Lokalrezidivrate ist hier vergleichbar.⁵⁷

Laut der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des HCCs ist die RFA die Standardmethode der perkutanen Lokalablation. Sie empfiehlt den Einsatz bei Tumoren die kleiner als 5 cm und in einer zirrhotischen Leber entstanden sind. Bei HCC-Herden die größer als 3 cm sind, sollte vor der RFA eine Embolisation erfolgen. Es muss

außerdem individuell evaluiert werden, ob, je nach Lage des Tumors und der Gefäße in der Leber, reseziert werden kann.³⁴

2.2.5.2.3. Mikrowellenablation

Ähnlich wie bei der RFA werden auch bei der MWA Tumorzellen durch Erzeugung großer Hitze zerstört. Dabei kann die Anwendung der MWA sowohl perkutan als auch in laparoskopischer oder laparotomischer Technik erfolgen. Im Gegensatz zur RFA können bei der MWA höhere Temperaturen erzeugt werden. Besonders geeignet ist dieses Verfahren dadurch für Tumoren, die nahe an großen Gefäßen liegen. Der kühlende Effekt dieser Gefäße würde bei Einsatz der RFA, wo die Elektroden das umliegende Gewebe direkt durch Elektroden erhitzen, den Wärmetransport stören und unter Umständen dafür sorgen, dass die für die Nekrose notwendigen Temperaturen nicht erreicht werden.⁵⁸

Trotzdem scheint laut aktueller Datenlage die RFA der MWA überlegen zu sein, weshalb die RFA den Stellenwert der Standardmethode der perkutanen Lokalablation innehat^{34,59}.

2.2.5.2.4. Perkutane Ethanolinjektion

Auch bei der PEI wird das Ziel verfolgt, eine vollständige Tumornekrose zu erreichen. Indem 95%-iger Alkohol mittels Feinnadel, ultraschallgestützt, in das HCC injiziert wird, soll dieses Ziel erreicht und eine lokale Nekrose induziert werden. Das umliegende Gewebe wird hierbei nicht zerstört.⁶⁰

In einer Metaanalyse zeigte sich jedoch, dass das Verfahren bezüglich der 1-,2-, und 3-Jahresüberlebensrate der RFA unterlegen ist. Auch die Rate an Lokalrezidiven ist bei der RFA geringer. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils und der Komplikationsraten unterscheiden sich die beiden Verfahren nicht.⁶¹

Aufgrund dessen spielt die PEI heutzutage keine Rolle in der Therapie von HCCs. Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen keine PEI bei HCCs durchzuführen, wenn diese für eine Resektion oder RFA in Frage kommen.³⁴

2.2.5.3. Systemische Therapie

Das HCC gilt als weitgehend resistent gegenüber klassischen systemischen Chemotherapeutika⁶². Einige Phase-2-Studien haben den Einsatz dieser Medikamente erprobt, vor allem Doxorubicin und Somatostatin wurden eingesetzt. Auf Boden dieser Untersuchungen zeigt sich, dass eine Indikation für den Einsatz systemischer

Chemotherapeutika bei fortgeschrittenen HCCs aufgrund einer Leberzirrhose auch in Hinblick ihrer toxischen Wirkung nicht gegeben ist.³⁴

Auch zahlreiche Studien, die den Einsatz von Kombinationstherapien mit hormonalen und immunstimulatorischen Medikamenten erprobten, konnten kein oder nur ein gering verbessertes Überleben finden. Allerdings waren in den meisten Arbeiten die Patientenzahlen gering und die Kontrollgruppen erhielten keine bestmögliche unterstützende Behandlung.⁶³

Eine Behandlung mit dem oralen Multikinasehemmer Sorafenib ist im Stadium Child-Pugh B und C nicht indiziert. Im Child-Pugh A kann diese unter bestimmten Voraussetzungen dem Patienten angeboten werden.³⁴

2.3. Rezidiv des HCCs nach der Lebertransplantation

Es haben sich in den letzten 20 Jahren einige Kriterien, die untersucht wurden, um ein langes rezidivfreies Überleben nach einer Lebertransplantation sicherzustellen, etabliert. So gibt es verschiedene Grenzwerte, z.B. für die Tumorgöße oder die Tumoranzahl, die die Grundlage für die Milan-Kriterien und die UCSF-Kriterien bilden. Aber auch andere Faktoren wie das totale Tumolvolumen sollen Einfluss auf die Rezidivprognose des HCC haben.⁶⁴

Als gesicherte Kriterien, die einen Rezidivaustritt begünstigen, gelten die Tumorgöße, mikro- und makrovaskuläre Tumordinfiltration und hohe präoperative AFP-Werte^{36,41,65}.

Die Immunsuppression nach einer Lebertransplantation spielt bei der Bildung von Rezidiven eine große Rolle. Es steigt vermutlich durch den Einsatz der systemischen Immunsuppressiva zur Verhinderung einer Rejektion des Transplantats nicht nur die Gefahr eines Rezidivs, sondern auch das Risiko, ein Zweit-Karzinom zu entwickeln.³⁴

Nach einer Lebertransplantation beträgt die Rezidivrate bis zu 15-20%, wobei die Organe, in denen sich am häufigsten Rezidive zeigen, Leber und Lunge sind^{34,66,67}.

Nach der aktuellen S3-Leitlinie zu HCCs sollte deshalb nach einer Lebertransplantation alle drei bis sechs Monate und ab einem Jahr postoperativ alle sechs Monate über insgesamt zwei Jahre eine Schnittbildgebung der Leber zur Kontrolle angefertigt werden. Danach sollte der Patient wieder in das Früherkennungsprogramm für HCC-Patienten aufgenommen werden.³⁴

Um einen AFP-Anstieg rechtzeitig zu bemerken, sollte der Wert unmittelbar postoperativ und alle sechs Monate über die nächsten zwei Jahre kontrolliert werden, vorausgesetzt, er war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung positiv.^{34,68}

2.4. Fragestellung

Wird bei Diagnose eines HCCs eine Lebertransplantation durchgeführt und es tritt in weiterer Folge ein Rezidiv des Tumors auf, so ist die Prognose äußerst ungünstig.

Unter der Annahme, dass hierbei Frührezidive eine besonders schlechte Prognose haben, wurden für die Berechnung zwei Gruppen gebildet: Frührezidive (innerhalb von zwei Jahren) und Spätrezidive (nach zwei Jahren). So konnte der Frage nachgegangen werden, welche Faktoren die unterschiedlich langen Fristen des rezidivfreien Überlebens beeinflussen können, um die Patienten, die besonders gefährdet sind, ein Frührezidiv zu entwickeln, frühzeitig identifizieren zu können.

3. Methoden und Materialien

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die den Zeitraum von Januar 1989 bis Dezember 2015 umfasst. Sie wurde an der chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine Lebertransplantation aufgrund der Diagnose eines HCCs erfolgt ist. Entweder bestand die Diagnose schon präoperativ oder das Karzinom wurde in der postoperativen histo-pathologischen Aufbereitung der explantierten Leber diagnostiziert.

Die retrospektive Datenerhebung fand im Zeitraum von Juni 2015 bis Mai 2016 statt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich somit von fünf Monaten bis zu 26 Jahren, je nach Zeitpunkt der Transplantation.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten zum Einschluss in die Studie erfüllt sein.

1. Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 18 Jahre waren
2. Stattgehabte Lebertransplantation
3. Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms. Wenn in der explantierten Leber kein sicherer Nachweis des HCCs histologisch erbracht werden konnte, wurde der Patient trotzdem in die Studie eingeschlossen, sofern eine sicher nachgewiesene histologische HCC-Diagnose bestand oder eine interventionelle präoperative Therapie bereits durchgeführt worden war.

Folgende Kriterien führten bei Erfüllung zum Ausschluss der Patienten.

1. Wenn sich bei der histopathologischen Untersuchung rausstellte, dass es sich bei dem Tumor um ein rein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) oder ein HCC/CCC-Mischtumor handelte
2. Wenn es sich um ein HCC vom fibrolamellären Typ handelte
3. Peri- und postoperative Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Lebertransplantation ohne Nachweis eines Rezidivauftritts

Zuerst wurden alle HCC-Patienten, die zwischen Januar 1989 und Dezember 2015 einer Lebertransplantation unterzogen worden waren, erfasst. Hierbei handelte es sich um 487 Patienten.

Im nächsten Schritt wurden die Krankenakten der Patienten ausgewertet. Dazu zählten Dokumente wie Entlassungsbriefe, Befunde und Operationsberichte. Fehlende Daten, z.B. über den genauen postoperativen Verlauf auf der Intensivstation, wurden über die klinikinterne Software eingeholt, die den Aufenthalt dort dokumentiert.

Nach Auswertung der Daten mussten nach den genannten Kriterien 43 Patienten ausgeschlossen werden, die übrigen 444 Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden.

Um auch den Krankheitsverlauf nach der Transplantation beurteilen zu können, wurden Verlaufsdokumente der Patienten nach ihrer Wiedervorstellung in der Transplantationsambulanz der chirurgischen Klinik eingesehen. Zusätzlich wurde der Zugang zum Tumorregister des Charité Comprehensive Cancer Center verwendet, um zu überprüfen, ob der Patient ein Rezidiv entwickelt hat und ob er verstorben ist. Dies war vor allem für Patienten wichtig, die in anderen Kliniken zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen gegangen sind.

Für diese Studie und die Erhebung der perioperativen Patientendaten wurde ein Votum (Antragsnummer: EA2/150/13) der Ethikkommission der Charité eingeholt.

3.2. Datenerhebung

Folgende Daten wurden für die Patienten erhoben.

Stammdaten des Patienten

1. Patientennummer
2. Alter bei Lebertransplantation
3. Geschlecht
4. Operationsdatum

Präoperativer Zustand des Patienten

1. Größe
2. Gewicht
3. Zur Leberzirrhose führende Grunderkrankung
4. Body Mass Index (BMI)

5. Nebendiagnosen
6. American Society of Anesthesiologists-Status (ASA)
7. Stattgehabte Vorbehandlungen, wie z.B. TACE
8. Zytomegalievirus-Infektion (CMV)

Transplantationsdaten

1. Meldedatum
2. Blutgruppe
3. Lab-MELD
4. Match-MELD
5. Child-Status
6. Mittels Bildgebung erhobene Größe und Anzahl der Tumorknoten

Spenderinformationen

1. Alter
2. Geschlecht
3. Blutgruppe
4. Gewicht
5. BMI
6. Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation
7. CMV-Infektionsstatus

Aufenthalt

1. Dauer des stationären Aufenthaltes
2. Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation
3. Ggf. aufgetretene postoperative Komplikationen, wie z.B. Infektionen, Nachblutungen, Rejektionen etc. und deren Behandlung
4. Clavien-Dindo-Klassifikation

Tumor

1. Lokalisation des Tumors (rechter Leberlappen, linker Leberlappen, bilobär)
2. Pathologischer T-, N-, G-, R-, L-, V-Status
3. Maximaler Tumordurchmesser

4. Tumoranzahl
5. Tumor inner-/außerhalb der Milan-Kriterien
6. Tumor inner-/außerhalb der UCSF-Kriterien

Operation

1. Art der Operation (orthotop/Split)
2. Art der Spende
3. Operationsdauer
4. Menge intraoperativ gegebener Transfusionen
5. Ischämiezeit des Transplantats

Postoperative Therapie

1. Menge postoperativ gegebener Transfusionen
2. Art der Immunsuppression
3. Präventive Reinfektion-Therapie
4. Beatmungsdauer
5. Ggf. Relaparotomie

Rezidiv

1. Datum der Feststellung des Rezidivs
2. Rezidivlokalisierung
3. Therapie des Rezidivs

Follow-Up

1. Datum der letzten Nachuntersuchung
2. Fibrosegrad des Transplantats in der Leberbiopsie im Rahmen der Verlaufskontrollen
3. Ggf. Änderung der Immunsuppression
4. Ggf. Neuinfektion mit HBV oder HCV
5. Ggf. Therapie der Neuinfektion
6. Ggf. Neuerkrankung, wie z.B. De-novo-Karzinom
7. Ggf. Todesdatum
8. Ggf. Todesursache

9. Ggf. Transplantatversagen

Ggf. Retransplantation

1. Ursache
2. Spenderinformation
3. Aufenthalt
4. Histologie
5. Follow-Up

3.3. Statistische Auswertung

Die quantitativen und qualitativen Variablen wurden als mediane Werte (Spannweite) und Häufigkeiten angegeben. Für kategorische Variablen wurde der χ^2 Test oder der Fischer-Exact-Test zum Vergleich, für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, bei denen kein Rezidiv aufgetreten ist, und Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv kam. Die Rezidivgruppe wurde anschließend unterteilt in Patienten, die ein Frührezidiv entwickelt (innerhalb von zwei Jahren) und Patienten, die ein Spätrezidiv entwickelt hatten (nach zwei Jahren). Es wurden klinisch- pathologische Eigenschaften dieser Gruppen untersucht und verglichen. Die Gesamtüberlebensraten rechneten sich vom Transplantationsdatum bis zum Todesdatum bzw. dem Datum des letzten Follow-Ups mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Ebenso wurden die Raten des tumorfreien Überlebens gemessen. Hierfür wurde die Zeit vom Transplantationsdatum bis zur Diagnose eines Rezidivs herangezogen.

Um Faktoren, die einen negativen Einfluss auf die Rezidivrate haben, zu identifizieren, wurden für alle Variablen, bei denen die Daten vollständig erhoben werden konnten, eine univariate Analyse durchgeführt.

Für alle Variablen, die mit $P \leq 0,05$ im univariaten proportionalen Hazard-Modell mit einem erhöhten Rezidivauftritt assoziiert waren, wurde im Anschluss eine logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination durchgeführt.

Ebendieses Verfahren wurde anschließend auch angewandt, um Faktoren, die mit dem Auftritt von Frührezidiven assoziiert sind, zu identifizieren.

$P \leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Die statistische Analyse wurde mit dem SPSS Programmpaket durchgeführt, Version 23 und 25 (IBM, Newark, New York, Vereinigte Staaten von Amerika).

4. Ergebnisse

4.1. Patienteneigenschaften

Von den 444 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, waren 366 männlich (82,4%) und 78 weiblich (17,6%). Das mediane Alter lag bei 57 Jahren.

Bei 229 der Patienten (51,6%) hat sich die Leberzirrhose und infolgedessen das HCC aufgrund einer viralen Infektion gebildet. 166 waren mit HCV (37,4%) und 63 (14,2%) mit HBV infiziert. Die zweithäufigste Ursache der Lebererkrankung war in der untersuchten Patientenkohorte eine ethyltoxische Genese bei 146 Patienten (32,9%). Bei 23 (5,2%) Patienten konnte die Ursache der Lebererkrankung nicht definiert werden (kryptogene Leberzirrhose). Die restlichen 10,3 Prozent entfallen auf seltenere Diagnosen wie Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, NASH etc. Gewertet wurde die Diagnose, die bei dem Patienten im Vordergrund stand. Bei 47 Patienten (10,6%) kam es zum Auftreten mehrerer Diagnosen die zur Leberschädigung führten, meist eine virale Leberzirrhose in Kombination mit ethyltoxischer Leberzellschädigung.

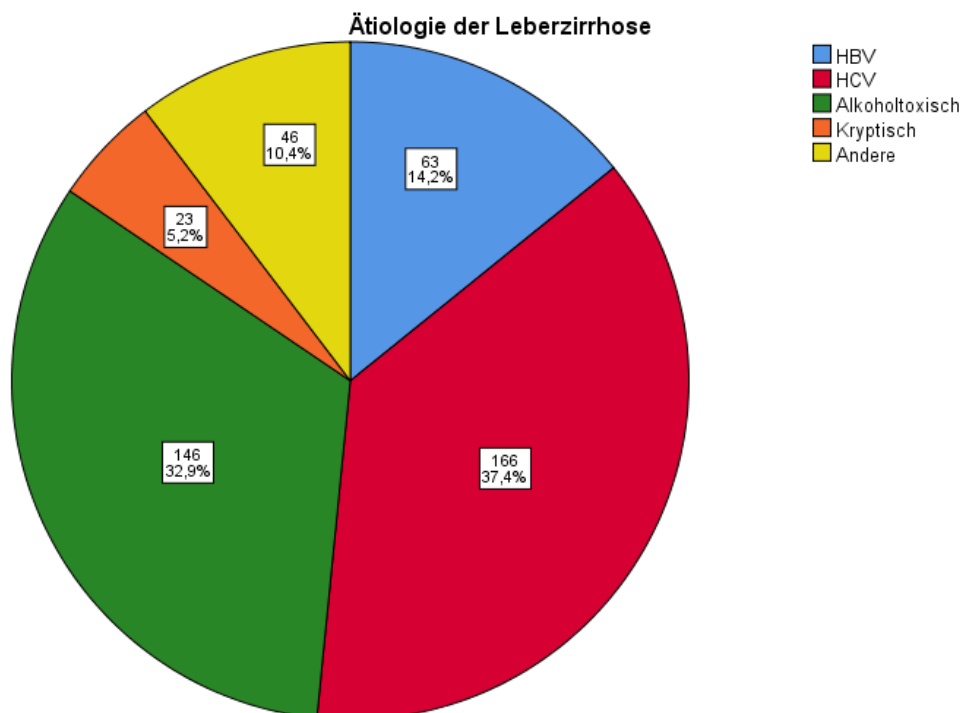


Abbildung 1: Ätiologie der dem HCC zugrundeliegenden Leberzirrhose

4.2. Tumoreigenschaften

Bei 380 Patienten (85,6%) ergab die histologische Untersuchung des Tumors nach der Lebertransplantation das Bild eines typischen HCCs.

Bei 40 Patienten (9%) zeigte sich das HCC nekrotisch und war gar in 4 (0,9%) Fällen nach erfolgter präoperativer Behandlung gar nicht nachweisbar. In 20 Fällen fehlte der genaue histologische Befund, es konnte auf Grund von Voruntersuchungen jedoch von einem gesicherten HCC ausgegangen werden.

Durch die histologische Untersuchung nach Explantation der Leber konnten die Tumore einem pTNM-Stadium (pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen) zugewiesen werden. Bei 125 Patienten (28,2%) befand sich der Tumor im Stadium T1. Das Stadium T2 war bei 166 Patienten (37,4%) erreicht, T3 bei 72 Patienten (16,2%). In 50 Fällen (11,3%) war mit dem Stadium T4 die höchste Stufe der Klassifikation erreicht. Bei sechs Patienten konnte das Tumor-Stadium nicht mehr nachvollzogen werden.

Eine vaskuläre Infiltration lag bei 124 (27,9%) Patienten vor. Hierbei handelte es sich bei 100 (22,5%) Patienten um eine mikrovaskuläre Infiltration, bei 23 (5,2%) Patienten gar um eine makrovaskuläre Infiltration, die seit der Einführung der Milan-Kriterien als Ausschlusskriterium für eine Transplantation gilt, präoperativ jedoch nicht immer detektiert werden kann. Bei 40 Patienten konnte nicht mehr nachvollzogen werden, ob eine vaskuläre Infiltration vorlag.

Bei 81 (18,2%) Patienten wurde der Tumor als G1 klassifiziert, er war also gut differenziert. Bei 236 (53,2%) Patienten war der Tumor mäßig differenziert (G2) und bei 85 (19,1%) Patienten musste er als schlecht differenzierter Tumor klassifiziert werden. Zwei Patienten (0,4%) wurden als GX dokumentiert, das Grading war also nicht bestimmbar. Bei 40 Patienten fehlte die Angabe zur Differenzierung im pathologischen Befund.

4.2.1. Anzahl der HCC-Herde

Mit 210 (52,9%) hatten die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation einen HCC-Knoten der histologisch gesichert wurde. In 72 Fällen (18,1%) wurden zwei entdeckt, in 37 Fällen (9,3%) drei. 70 Patienten (17,6%) hatten vier Karzinome und ein Patient fünf (0,3%). Zur Anzahl der Tumorknoten konnte bei 47 Patienten keine Aussage gemacht werden, weil das HCC entweder total nekrotisch war, der histologische Befund fehlte oder nicht angegeben war, um wie viele Knoten es sich handelte.

4.2.2. Größe der HCC-Herde

Es wurde die Größe des jeweils ausgedehntesten HCC-Knotens dokumentiert. Die durchschnittliche Größe eines HCC lag bei $33,6 \pm 26,1$ mm. Der Median betrug 28,0 mm. 167 (42,1%) Patienten hatten einen Tumorknoten, der größer als 3 cm war, 58 (14,6%) gar einen, der größer als 5 cm war.

Bei 47 Patienten fehlte entweder der histologische Befund oder in ebendiesem wurde bezüglich der Größe keine Angabe gemacht.

4.2.3. Lokalisation der HCC-Herde

In 215 (48,4%) und somit den meisten Fällen hatten die Patienten den Tumor oder die Tumorknoten ausschließlich im rechten Leberlappen lokalisiert. Bei 47 Patienten (10,6%) waren das HCC oder die HCC-Knoten strikt im linken Leberlappen aufzufinden. In 120 (27%) explantierten Organen konnte man in der histologischen Untersuchung in beiden Leberlappen Tumorerkrankungen entdecken. In 57 Fällen (12,8%) ist der Leberlappen, in dem der Tumor gefunden wurde, nicht dokumentiert gewesen, das HCC war aber nicht bilobär gewachsen. Bei fünf Patienten fehlte jegliche Angabe zur Lokalisation.

4.3. Vorbehandlung

190 Patienten (43%) erhielten vor der Lebertransplantation eine Vorbehandlung des Tumors. Bei 154 (34,9%) Patienten wurde eine transarterielle Chemoembolisation durchgeführt, 28 (6,3%) erhielten eine Radiofrequenzablation, 19 (4,3%) wurden einer computertomographiegesteuerten Hochdosis-Brachytherapie (Afterloading) unterzogen und drei Patienten (0,7%) einer perkutanen Ethanolinjektion. Bei einzelnen Patienten wurden mehrere Verfahren der Vorbehandlung durchgeführt.

Von den 444 Patienten wurde bei 30 (6,8%) vor der Transplantation eine Leberteileresektion durchgeführt.

4.4. Transplantation

Vor Einführung der MELD-basierten Leberorganallokation wurden im Studienzeitraum 246 Patienten (55,4%) der eingeschlossenen Patienten transplantiert. Somit erhielten 198 Patienten (44,6%) nach dem 16.12.2006 eine neue Leber.

Insgesamt wurden 172 Patienten (39,3%) außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert und 266 (60,7%) Patienten innerhalb der Milan-Kriterien. Bei sechs Patienten konnte

aufgrund fehlender Informationen nicht mehr nachvollzogen werden, ob die Transplantation inner- oder außerhalb der Kriterien erfolgt war.

Ebenfalls untersucht wurde, wie viele Patienten innerhalb der UCSF-Kriterien transplantiert wurden. Dies traf bei 292 Patienten (73,7%) zu. 104 Patienten (26,3%) wurden außerhalb der UCSF-Kriterien transplantiert. Bei 48 Patienten konnte nicht mehr festgestellt werden, ob sie sich zum Zeitpunkt inner- oder außerhalb der Kriterien befanden. Die Einteilung in die jeweiligen Gruppen wurde anhand der postoperativ erhobenen histologischen Befunde vorgenommen.

Von den 444 Patienten erhielten insgesamt 19 (4,3%) eine Leber-Lebendspende. Die restlichen 424 (95,7%) Patienten erhielten eine Leber durch postmortale Spende. Bei einem Patienten konnte hierzu keine Angabe gefunden werden.

4.5. Tod und Gesamtüberleben

Von den 444 beobachteten Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 213 (48%). Bei 87 Patienten der verstorbenen Patienten (42,2%) war es zu einem Rezidiv des HCCs gekommen. Elf (5,3%) Patienten hatten ein Transplantatversagen, in 28 (13,6%) Fällen verstarben die Patienten im Zuge eines Infektes. Bei 80 Patienten (38,8%) stand die Todesursache in keinem direkten Zusammenhang mit der Transplantation oder dem HCC (z.B. Auftritt eines anderen Tumors). In sieben Fällen konnte keine dokumentierte Information zur Todesursache gefunden werden.

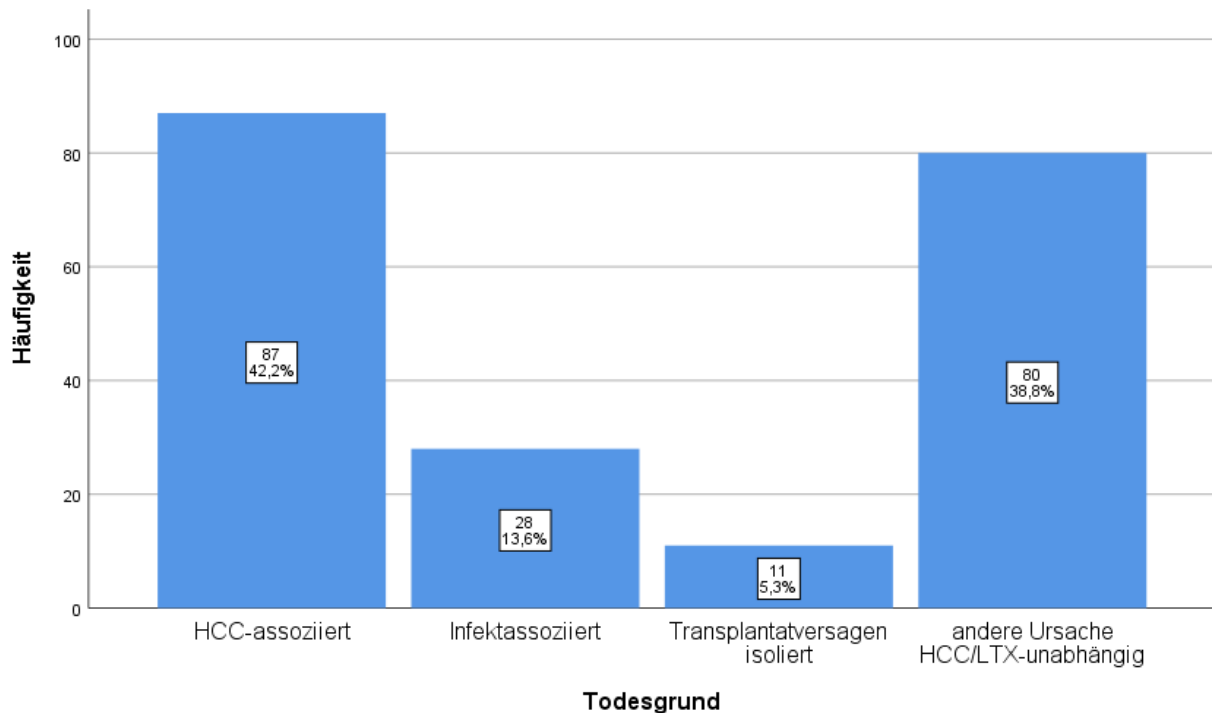


Abbildung 2: Todesursachen der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum

Das Gesamtüberleben bezieht sich auf die Zeit vom Tag der Lebertransplantation bis zum Todestag oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung der Kaplan- Meier Methode.

Abbildung 3 zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebensstatistik für das Gesamtkollektiv. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 114 Monaten (1- 289 Monate) lag das mediane Gesamtüberleben bei 125 Monaten. Betrachtet man die Analyse, so lassen sich ein 1-Jahres-Überleben von 90,4%, ein 3-Jahres-Überleben von 76,6% und ein 5-Jahres-Überleben von 68,4% ableiten.

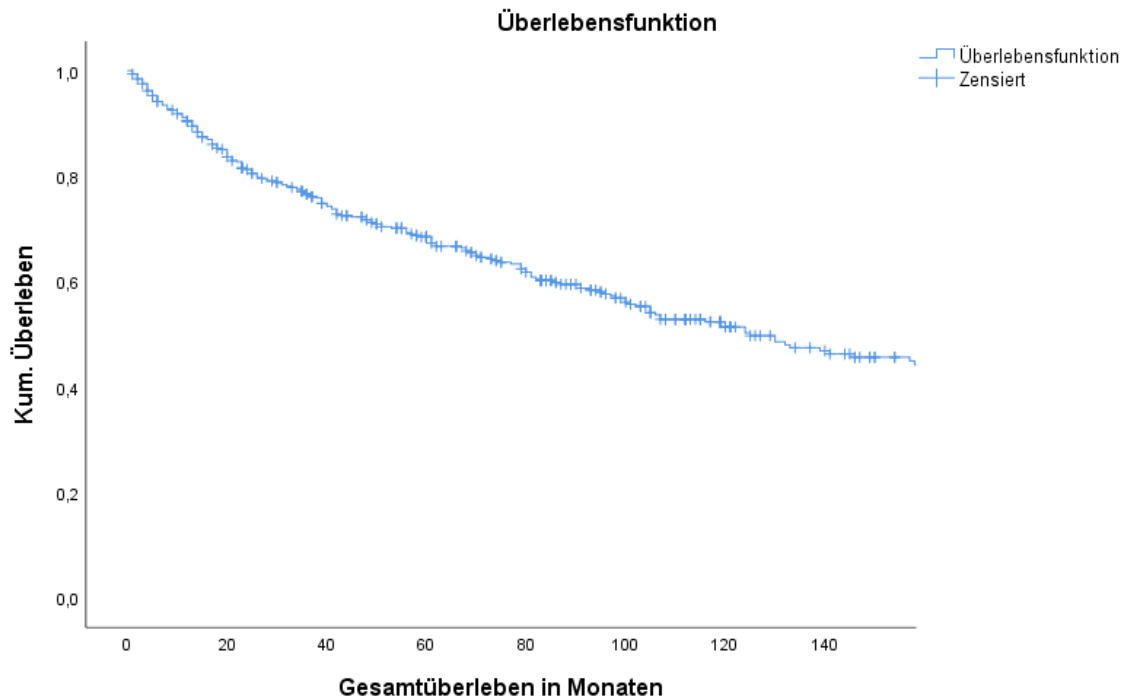


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Gesamtkollektiv

4.6. Rezidive

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 95 Patienten (21,4%) zu der Diagnose eines Rezidivs des HCCs.

Bei den Rezidiven handelte es sich bei 39 Patienten (39,8%) um rein extrahepatische Metastasierungen, in 15 Fällen (15,3%) fand sich eine intrahepatische und bei 36 Patienten (36,7%) um eine Kombination aus beidem. In fünf Fällen war der Metastasierungsort nicht nachvollziehbar.

In 41 Fällen (41,8%) hatten Patienten Rezidive in der Lunge, womit die pulmonale Metastasierung die häufigste war. Dahinter folgten die ossären Metastasen bei 32 Patienten (32,7%). 13 Patienten (13,3%) litten an einer Peritonealkarzinose. Zu Rezidiven in Lymphknoten kam es in 13 Fällen (13,3%), an der Nebenniere traten sie bei 14 Patienten (14,3%) auf. Seltener kam es zu kutanen (fünf Fälle, 5,1%), bzw. zerebralen Metastasen (drei Fälle, 3,1%). In 17 weiteren Fällen (17,2%) kam es zu Metastasen anderer Lokalisationen.

Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Rezidiv lag bei 28 Monaten, für Patienten ohne Rezidiv bei 175 Monaten. In der Rezidivgruppe beträgt das 1-Jahres-Überleben 83,9%, das 3-Jahres-Überleben 45,2% und das 5-Jahres-Überleben 28%. Im

Vergleich dazu lag für Patienten ohne Rezidiv die 1-3-5-Jahresüberlebensrate bei 92,5%-86,3%-80,2%.

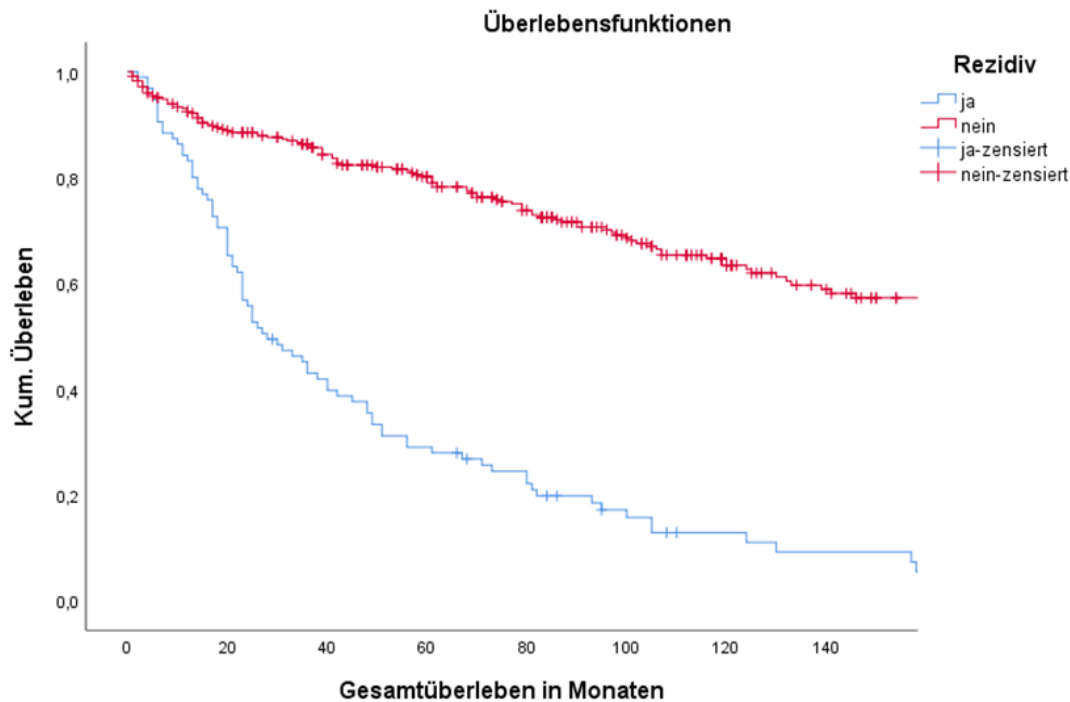


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit Rezidiv und Patienten ohne Rezidiv

Das Gesamtkollektiv wurde in eine Gruppe mit (n=95) und eine ohne Tumorrezidiv (n=349) Patienten geteilt. Der klinisch pathologische Vergleich der Eigenschaften dieser beiden Gruppen ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten ohne Rezidiv und der Patienten mit Rezidiv

	Alle Patienten	Patienten ohne Rezidiv	Patienten mit Rezidiv	UV	MV
Parameter, n (%)	N = 444	N = 349	N = 95	P*	Hazard Ratio (95% CI)**
Empfängeralter, Jahre					
Median	57	57	58	0,713	
Bereich	21-72	21-72	31-72		
≥ 65 Jahre	48 (11)	39 (11)	9 (9)	0,636	

Parameter, n (%)	Alle	Patienten	Patienten	UV	MV	
	Patienten	ohne	mit			Hazard Ratio
	N = 444	N = 349	N = 95	P*	P*	(95% CI)**
Leberzirrhose						
HBV	63 (14)	47 (14)	16 (17)	0,781		
HCV	166 (37)	132 (38)	34 (36)			
Alkoholbedingt	146 (33)	112 (32)	34 (36)			
Kryptisch	23 (5)	20 (6)	3 (3)			
Andere	46 (10)	38 (11)	8 (8)			
Mehrere Hits	47 (11)	37 (11)	10 (11)	0,983		
pTNM Stadium						
>T2 ¹	122 (28)	63 (18)	59 (63)	<,0001	,006	3,29 (1,41-7,69)
>G2 ²	85 (21)	54 (17)	31 (34)	<,0001	NS	
Vaskuläre Infiltration ³	124 (31)	65 (21)	59 (65)			
Mikrovaskulär	100 (25)	59 (19)	41 (45)	<,0001	,032	2,34 (0,18-0,93)
Makrovaskulär	23 (6)	5 (2)	18 (20)	<,0001	,019	5,05 (0,05-0,77)
Außerhalb der Milan-						
Kriterien ⁴	172 (39)	101 (29)	71 (75)	<,0001	,004	3,76 (0,11-0,65)
Postoperativ (histologisch)						
Außerhalb der UCSF-						
Kriterien ⁵	104 (26)	64 (20)	40 (49)	<,0001	NS	
Postoperativ (histologisch)						

¹ Fehlend: 6

² Fehlend: 40

³ Fehlend: 40

⁴ Fehlend: 6

⁵ Fehlend: 48

Parameter, n (%)	Alle	Patienten	Patienten	UV	MV	
	Patienten	ohne	mit			Hazard Ratio
	N = 444	N = 349	N = 95	P*	P*	(95% CI)**
Vorbehandlung ⁶	190 (43)	155 (45)	35 (37)	0,172		
Chemoembolisation ⁷	154 (35)	125 (36)	29 (31)	0,310		
Radiofrequenzablation ⁸	28 (6)	22 (6)	6 (6)	0,993		
Afterloading ⁹	19 (4)	18 (5)	1 (1)	0,078		
Ethanolinjektion ¹⁰	3 (1)	3 (1)	0 (0)	0,363		
Resektion ¹¹	30 (7)	21 (6)	9 (9)	0,234		
<hr/>						
Tumorlokalisation ¹²						
Bilobär	120 (27)	81 (24)	39 (41)	<0,001	NS	
<hr/>						
AFP ¹³						
>400ng/ml	45 (10)	24 (7)	21 (22)	<0,001	NS	
<hr/>						
Wartezeit (in Tagen) ¹⁴				0,002	NS	
Median	76	82	46			
Bereich	0-1145	0-1145	0-667			
<hr/>						
Lab-MELD ¹⁵				0,746		
Median	11	11	11			
Bereich	1-40	1-40	6-33			
<hr/>						
Match-MELD ¹⁶				0,542		
Median	25	25	25			
Bereich	22-39	22-39	22-39			
<hr/>						
Child B/C ¹⁷	243 (57)	195 (58)	48 (52)	0,577		

⁶ Fehlend: 2

⁷ Fehlend: 4

⁸ Fehlend: 2

⁹ Fehlend: 2

¹⁰ Fehlend: 2

¹¹ Fehlend: 2

¹² Fehlend: 5

¹³ Fehlend: 37

¹⁴ Fehlend: 6

¹⁵ Fehlend: 179, da Einführung des Scores erst 2006 in Eurotransplant-Ländern

¹⁶ Fehlend: 303, da Einführung des Scores erst 2006 in Eurotransplant-Ländern

¹⁷ Fehlend: 16

Parameter, n (%)	Alle	Patienten	Patienten	UV	MV	
	Patienten	ohne	mit			Hazard Ratio
	N = 444	N = 349	N = 95	P*	P*	(95% CI)**
Spenderalter, Jahre ¹⁸				0,311		
Median	52	52	48			
Bereich	8-91	8-91	12-83			
≥65 Jahre	108 (24)	87 (25)	21 (22)	0,560		
Spendergeschlecht ¹⁹				0,862		
männlich	253 (57)	198 (57)	55 (58)			
weiblich	190 (43)	150 (43)	40 (42)			
Kalte-Ischämiezeit, Stunden						
Median	9	9	9	0,707		
Bereich	0-21	0-21	0-19			
>8 Stunden	299 (67)	238 (68)	61 (64)	0,463		
Immunsuppression						
Sirolimus ²⁰	83 (19)	53 (16)	30 (32)	0,001	NS	
Everolimus ²¹	23 (5)	18 (5)	5 (5)	0,981		
Mycophenolsäure ²²	249 (57)	199 (59)	50 (53)	0,290		
Rejektion ²³	197 (44)	154 (44)	43 (45)	0,861		
Infektion ²⁴	245 (56)	197 (58)	48 (51)	0,246		
Transplantationszeitpunkt						
nach 2000	326 (73)	260 (75)	66 (70)	0,326		
nach 16.12.2006 (MELD-Einführung)	198 (45)	165 (48)	33 (35)	0,029	NS	

* Vergleich von Patienten mit und ohne Rezidiv.

** Die multivariate Cox-Regressions-Analyse schließt alle Variablen mit $P < 0,05$ in der univariaten Analyse mit ein.

UV: univariate Analyse; MV: multivariate Analyse; KI: Konfidenzintervall; NS: nicht signifikant

¹⁸ Fehlend: 1

¹⁹ Fehlend: 1

²⁰ Fehlend: 13

²¹ Fehlend: 11

²² Fehlend: 10

²³ Fehlend: 1

²⁴ Fehlend: 9

In der univariaten Analyse zeigte sich die Klassifizierung des Tumors als T3 oder höher (18% vs. 63% | $p=0,001$) und ein schlecht differenzierter Primärtumor (17% vs. 34% | $p=0,001$) als signifikant.

Außerdem war häufiger eine mikro- und makrovaskuläre Infiltration des Tumors nachzuweisen (59% vs. 41% und 2% vs. 20% | jeweils $p=0,001$).

Patienten mit Rezidiv wurden signifikant häufiger außerhalb der Milan- (29% vs. 5% | $p=0,001$) und der UCSF-Kriterien (20% vs. 49% | $p=0,001$) transplantiert und die Tumorknoten waren öfters bilobär lokalisiert (2% vs. 41% | $p=0,001$).

Ein signifikanter Unterschied war auch bei den präoperativen AFP-Werten festzustellen: Diese waren bei Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, häufig höher als 400ng/ml (11% vs. 31% | $p=0,001$).

Patienten ohne Rezidiv hatten signifikant längere Wartezeiten auf ihr Transplantat (82 vs. 46 Tage | $p=0,002$).

Bei der Immunsuppression gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Bei Patienten in der Rezidivgruppe wurde häufiger Sirolimus eingesetzt (16% vs. 32% | $p=0,001$).

Patienten, die nach dem 16.12.2006 (entspricht der Einführung des MELD-Scoring-Systems) transplantiert wurden, entwickelten seltener ein Rezidiv (48% vs. 35% | $p=0,029$).

In der multivariaten Analyse konnten eine vorhandene mikro- und makrovaskuläre Infiltration mit $p=0,032$ (Hazard Ratio: 5,05; 95%KI 0,05-0,7) und $p=0,019$ (Hazard Ratio: 2,34; 95%KI 0,18-0,93), eine Transplantation außerhalb der Milan-Kriterien mit $p=0,004$ (Hazard Ratio: 3,76; 95%KI 0,11-0,65) und die Klassifikation des Tumors mit T3 oder höher mit $p=0,013$ (Hazard Ratio: 3,29; 95%KI 1,41-7,69) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs identifiziert werden.

4.6.1. Frührezidiv versus Spätrezidiv

Der Median für den Auftritt eines Rezidivs lag bei 15 Monaten. Das früheste Rezidiv zeigte sich bereits nach einem Monat, das späteste nach 130 Monaten. Die Mehrzahl der Rezidive (68,4%) trat innerhalb von zwei Jahren nach der Transplantation auf. 13 Rezidive traten später als fünf Jahre nach der Transplantation auf.

Von den 95 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, trat dieses in 64 Fällen (67,4%) bereits in den ersten 24 Monaten nach der Lebertransplantation auf. Diese Rezidive wurden als Frührezidiv definiert. Alle anderen 31 (32,6%) Rezidive sind als Spätrezidiv klassifiziert worden.

Tabelle 6: Rezidivraten nach Zeitpunkt des Auftritts

1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	> 5. Jahr
37 (39%)	27 (28,4%)	4 (4,2%)	8 (8,4%)	5 (5,3%)	14 (14,7%)

Das mediane Überleben für Patienten mit Frührezidiv lag bei 16 Monaten, für Patienten mit Spätrezidiv lag es bei 48 Monaten.

Patienten mit einem Frührezidiv hatten eine 1-3-5-Jahresüberlebensrate von 75,0%-18,3%-6,7%, Patienten mit einem Spätrezidiv haben eine 1-3-5-Jahresüberlebensrate von 100%-100%-77,4%.

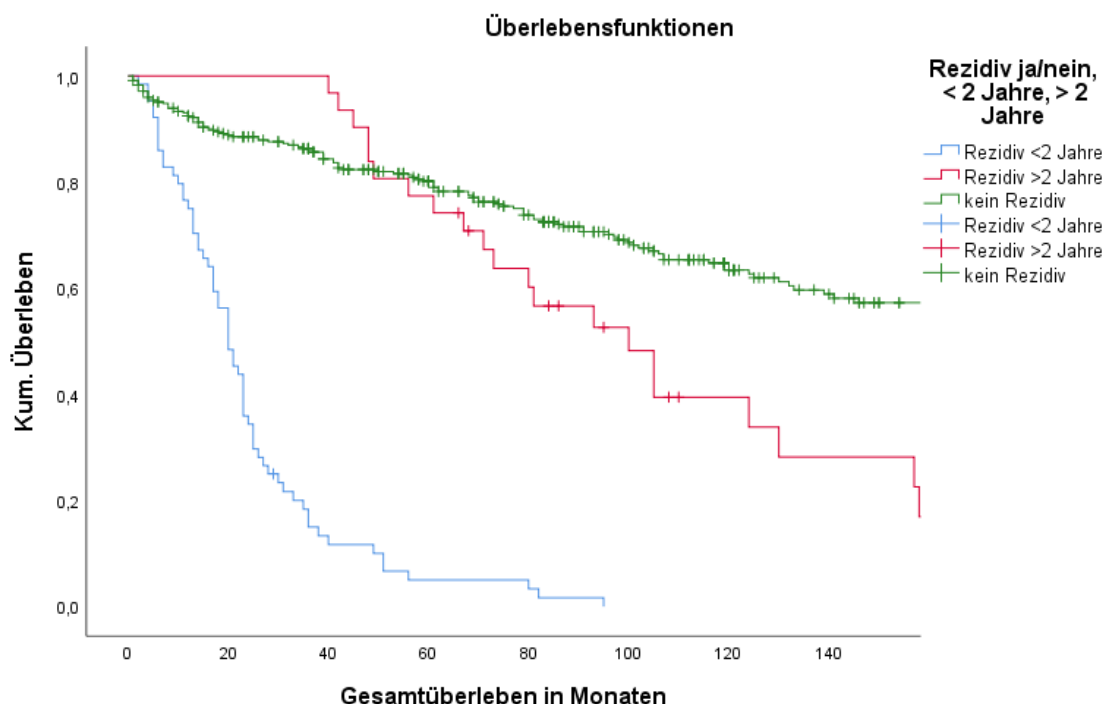


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit keinem Rezidiv und für Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv

Es wurde auch hier eine univariate und multivariate Analyse durchgeführt, um klinisch pathologische Eigenschaften der beiden Gruppen zu vergleichen und Risikofaktoren zu

identifizieren, die das Auftreten eines Frührezidivs begünstigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten mit Frührezidiv und der Patienten mit Spätrezidiv

Parameter, n (%)	Patienten	Patienten	UV	MV	
	mit Frührezidiv (<2 Jahre) N = 64	mit Spätrezidiv (>2 Jahre) N= 31	P*	P*	Hazard Ratio (95% CI)**
Empfängergeschlecht					
männlich	61 (95)	27 (87)	0,151		
weiblich	3 (5)	4 (13)			
Empfängeralter, Jahre					
Median	58	59	0,497		
Bereich	31-72	40-70			
≥ 65 Jahre	6 (9)	3 (10)	0,962		
Leberzirrhose			0,113		
HBV	12 (19)	4 (13)			
HCV	24 (38)	10 (30)			
Alkoholbedingt	22 (34)	12 (39)			
Kryptisch	0 (0)	3 (10)			
Andere	6 (10)	2 (6)			
Mehrere Hits	7 (11)	3 (10)	0,851		
pTNM Stadium					
>T2 ²⁵	41 (65)	18 (58)	0,508		
>G2 ²⁶	24 (39)	7 (23)	0,144		
Vaskuläre Infiltration ²⁷	44 (70)	15 (54)			
Mikrovaskulär	27 (42)	14 (50)	0,527		
Makrovaskulär	17 (27)	1 (4)	0,010	0,044	8,62 (0,01-0,95)
Außerhalb der Milan-Kriterien					
Postoperativ (histologisch)	16 (25)	8 (26)	0,932		
Außerhalb der UCSF-Kriterien ²⁸					
Postoperativ (histologisch)	26 (48)	16 (57)	0,440		

²⁵ Fehlend: 1

²⁶ Fehlend: 3

²⁷ Fehlend: 4

²⁸ Fehlend: 13

Parameter, n (%)	Patienten	Patienten	UV	MV	
	mit Frührezidiv (<2 Jahre) N = 64	mit Spätrezidiv (>2 Jahre) N= 31	P*	P*	Hazard Ratio (95% CI)**
Vorbehandlung	25 (39)	10 (32)	0,519		
Chemoembolisation	21 (33)	8 (26)	0,487		
Radiofrequenzablation	4 (6)	2 (6)	0,970		
Afterload	1 (2)	0 (0)	0,484		
Ethanolinjektion	0 (0)	0 (0)			
Resektion	5 (8)	4 (13)	0,427		
Tumorlokalisation					
Bilobär	26 (41)	13 (42)	0,903		
AFP ²⁹					
> 400ng/ml	19 (32)	2 (7)	0,012	0,037	5,32 (1,10-25,57)
Wartezeit (in Tagen)					
Median	64	35	0,080		
Bereich	0-667	0-452			
Child B/C ³⁰	31 (50)	17 (57)	0,684		
Spenderalter, Jahre					
Median	49	48	0,370		
Bereich	12-83	13-74			
≥ 65 Jahre	16 (25)	5 (16)	0,329		
Spendergeschlecht					
männlich	25 (68)	30 (52)	0,127		
weiblich	12 (32)	28 (48)			
Art der Spende					
Postmortal	59 (92)	26 (74)	0,216		
Lebensspende	5 (8)	5 (16)			
Kalte-Ischämiezeit, Stunden					
Median	8	9	0,660		
Bereich	0-19	0-18			
>8 Stunden	40 (62)	21 (68)	0,617		
Immunsuppression					
Sirolimus	20 (31)	10 (32)	0,921		
Mycophenolsäure	36 (56)	14 (45)	0,310		

²⁹ Fehlend: 7

³⁰ Fehlend: 3

Parameter, n (%)	Patienten	Patienten	UV	MV	
	mit Frührezidiv (<2 Jahre) N = 64	mit Spätrezidiv (>2 Jahre) N= 31	P*	P*	Hazard Ratio (95% CI)**
Rejektion	30 (47)	13 (42)	0,650		
Infektion ³¹	29 (46)	19 (61)	0,164		
Transplantationszeitpunkt					
nach 2000	47 (75)	19 (61)	0,228		
nach 16.12.2006 (MELD-Einführung)	24 (38)	9 (29)	0,416		

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass bei Patienten, die postoperativ ein Rezidiv innerhalb von zwei Jahren entwickelten, in der explantierten Leber häufiger eine makrovaskuläre Infiltration des HCCs nachzuweisen war (27% vs. 4% | $p=0,010$) und dass sie häufiger einen präoperativen AFP-Wert $> 400\text{ng/ml}$ hatten (32% vs. 7% | $p=0,012$). In der multivariaten Analyse zeigten sich sowohl die höheren AFP-Level mit $p=0,037$ (Hazard Ratio: 5,32; 95%KI 1,10-25,57) als auch die makrovaskuläre Invasion als prädisponierender Faktor für Rezidive nach zwei Jahren mit $p= 0,040$ (Hazard Ratio: 8,62; 95%KI 0,01-0,95) signifikant.

4.6.1.1. Subgruppenanalyse Milan-Kriterien

Heutzutage werden die allermeisten Patienten innerhalb der Milan-Kriterien operiert. 24 Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien operiert wurden, entwickelten ein Frührezidiv. Bei 16 Patienten (66,7%) trat dies innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation auf, bei den restlichen acht Patienten (33,3%) nach zwei Jahren

Um die klinisch-pathologischen Eigenschaften, die zu einem Frührezidiv bei diesen Patienten führt, wurde eine Subgruppenanalyse gemacht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

³¹ Fehlend: 1

Tabelle 8: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Patienten die innerhalb der Milan-Kriterien operiert wurden mit Frührezidiv und Spätrezidiv

Parameter, n (%)	Patienten mit Frührezidiv (<2 Jahre) N = 16	Patienten mit Spätrezidiv (>2 Jahre) N= 8	UV P*
Empfängergeschlecht			
männlich	16 (100)	7 (88)	0,149
weiblich	0 (0)	1 (13)	
Empfängeralter, Jahre			
Median	59	60	0,569
Bereich	42-65	50-70	
≥ 65 Jahre	0 (0)	1 (13)	0,512
Leberzirrhose			0,823
HBV	3 (29)	1 (13)	
HCV	5 (31)	4 (50)	
Alkoholbedingt	5 (31)	3 (38)	
Kryptisch	0 (0)	0 (0)	
Andere	3 (19)	0 (0)	
Mehrere Hits	1 (6)	1 (13)	0,602
pTNM Stadium			
>T2	4 (25)	1 (13)	0,477
>G2 ³²	6 (38)	0 (0)	0,059
Vaskuläre Infiltration ³³	5 (33)	2 (29)	
Mikrovaskulär	10 (67)	5 (71)	0,823
Vorbehandlung	7 (44)	2 (25)	0,371
Chemoembolisation	6 (38)	2 (25)	0,540
Radiofrequenzablation	1 (6)	0 (0)	0,470
Afterload	0 (0)	0 (0)	
Ethanolinjektion	0 (0)	0 (0)	
Resektion	2 (13)	1 (13)	1,000
Tumorlokalisation			
Bilobär	3 (19)	0 (0)	0,190
AFP³⁴			
> 400ng/ml	2 (13)	0 (0)	0,311

³² Fehlend: 1

³³ Fehlend: 2

³⁴ Fehlend: 2

Parameter, n (%)	Patienten mit Frührezidiv (<2 Jahre) N = 16	Patienten mit Spätrezidiv (>2 Jahre) N= 8	UV P*
Wartezeit (in Tagen)			
Median	97	29	0,070
Bereich	0-543	4-68	
<hr/>			
Child B/C ³⁵	9 (60)	3 (38)	0,286
<hr/>			
Spenderalter, Jahre			
Median	51	40	0,172
Bereich	27-83	13-67	
≥ 65 Jahre	4 (25)	1 (13)	0,477
<hr/>			
Spendergeschlecht			
männlich	9 (56)	3 (38)	0,386
weiblich	7 (44)	5 (63)	
<hr/>			
Art der Spende			
Postmortal	15 (94)	6 (75)	0,190
Lebendspende	1 (6)	2 (25)	
<hr/>			
Immunsuppression			
Sirolimus	3 (19)	3 (38)	0,317
Mycophenolsäure	9 (56)	4 (50)	0,772
<hr/>			
De novo- Karzinom	2 (13)	2 (25)	0,439
<hr/>			
Rejektion	10 (63)	5 (63)	1,000
<hr/>			
Infektion	9 (56)	6 (75)	0,371
<hr/>			
Transplantationszeitpunkt			
nach 2000	13 (81)	4 (50)	0,134
nach 16.12.2006 (MELD- Einführung)	8 (50)	2 (25)	0,242

Für die Patientengruppe, die innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, zeigte sich in der univariaten Analyse kein Parameter signifikant für den Zeitpunkt des Rezidivauftritts.

³⁵ Fehlend: 1

5. Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom ist der fünfthäufigste maligne Tumor weltweit und die Inzidenz ist weiterhin steigend^{13,15,34}. Durch seine rasche Progredienz belegt das hochmaligne HCC weltweit die dritte Stelle der durch einen malignen Tumor bedingten Todesursachen¹⁶. Zu den potentiell kurativen Therapien bei HCC zählen die Leberresektion und die Lebertransplantation. Da jedoch das Überleben nach der Transplantation stark von dem Auftreten eines HCC-Rezidivs abhängig ist, ist es wichtig, Faktoren zu untersuchen, die einen potentiellen Rezidivauftritt begünstigen⁶⁹.

Das Ziel dieser Arbeit ist es das Auftreten von Rezidiven des HCCs bei Patienten zu analysieren, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Zeitpunkt des Rezidivauftritts gelegt.

Im Zeitraum vom Januar 1989 bis Dezember 2015 wurden an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin 487 Patienten, bei denen die Diagnose HCC bestand, einer Lebertransplantation unterzogen. Von den 444 Patienten, die schließlich in die Studie eingeschlossen wurden entwickelten 95 Patienten ein Rezidiv, wobei dieses in 64 Fällen (14,4%) als Frührezidiv zu klassifizieren war. Patienten mit Frührezidiv hatten signifikant häufiger eine makrovaskuläre Infiltration des HCCs (27% vs. 4% | $p=0,010$) und häufiger einen präoperativen AFP-Wert $> 400\text{ng/ml}$ (32% vs. 7% | $p=0,012$). In der multivariaten Analyse zeigten sich sowohl die höheren AFP-Level mit $p=0,037$ (Hazard Ratio: 5,32; 95%KI 1,10-25,57) als auch die makrovaskuläre Invasion als prädisponierender Faktor für Rezidive nach zwei Jahren mit $p= 0,040$ (Hazard Ratio: 8,62; 95%KI 0,01-0,95) signifikant.

5.1. Langzeitüberleben

Die 1-,3-,5-Jahresüberlebensrate betrug 90,4%, 76,6% und 68,4%. In der epidemiologischen Studie von Weinmann et al. lagen die 1-,3-,5- Jahresüberlebensrate für Patienten, die zwischen 1998-2003 transplantiert worden sind, bei 87,3%, 70,4%, und 60,6%. Für Patienten, die von 2004-2009 transplantiert worden sind, lagen sie bei 95,5%, 80,1%, und 71,9% ($n=1066$).⁷⁰ Ähnliche Zahlen präsentierten Doyle et al. (2012) in ihrer retrospektiven Studie ($n=264$). Hier lagen die Überlebensraten nach einem Jahr bei 88,5%, nach fünf Jahren bei 69,1%⁷¹.

Die Überlebensraten der Patientengruppe in der vorliegenden Studie lagen damit im Bereich der Literaturangaben. Allerdings wurden bei der vorliegenden Studie Patienten, die perioperativ oder innerhalb der ersten 30 Tage nach der Lebertransplantation verstorben sind und es keinen Hinweis auf ein Rezidiv gab, ausgeschlossen. Dies traf auf elf Patienten (0,2%) zu. Diese Patienten einberechnet liegt die die 1-3-5-Jahresüberlebensrate bei 88,1%-74,6%-66,6%. Bereits in anderen Studien wurde beschrieben, dass der Auftritt eines Rezidivs nach Lebertransplantation einen starken Einfluss auf das Überleben des Patienten hat⁷². Auch in der vorliegenden Studie hatten Patienten mit Rezidiv ein eingeschränktes Langzeitüberleben im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv (27 Monate versus 175 Monate).

Einen besonders schlechten Einfluss auf das Langzeitüberleben hat ein Frührezidiv, das innerhalb der ersten 24 Monate nach Transplantation auftritt^{69,73}. Auch in der vorliegenden Studie gab es hierbei deutliche Unterschiede, so lag das mediane Überleben für Patienten mit Frührezidiv bei 20 Monaten, für Patienten mit Spätrezidiv lag es bei 95 Monaten.

5.2. Auftreten eines Rezidivs

Unter den 444 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, kam es bei 95 Patienten (21,4%) zu einem Rezidiv. In westlichen Ländern werden die Rezidivraten nach Lebertransplantation auf etwa 15-21,6% geschätzt⁶⁷. Damit ist die Rezidivrate in der vorliegenden Studie mit jenen der Literatur vergleichbar. Es muss jedoch bedacht werden, dass im Vergleich zu anderen Studien eine relativ hohe Anzahl von Patienten jenseits der Milan-Kriterien und mit bereits vorhandener makrovaskulären Tumorerkrankung operiert wurden. Dies ist durch die Datenerhebung ab 1989 begründet, vor der Erstbeschreibung der Milan-Kriterien. Auch war es zu dieser Zeit schwieriger, die vollständige Tumorbelastung zu erfassen, da die Bildgebung weniger fortgeschritten war, als sie es heute ist. In einer Studie, die eine ähnlich lange Zeitspanne zur Datenerhebung hatte, wird von Duffy et al. (2007) beschrieben, dass es bei 21,6% der Patienten zu einem Rezidivauftritt kam. Es wurden 246 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen 1986-2006 einer Lebertransplantation bei HCC-Diagnose unterzogen worden waren.⁷⁴

In Studien, die das Auftreten von Rezidiven nach Lebertransplantationen untersuchten liegt im Median die Zeitspanne bis zum Auftritt eines Rezidivs bei etwa 13 Monaten (1-118)^{69,73,75,76,77}. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 24 Monate nach

Transplantation auf^{36,68,77-80}. In der vorliegenden Studie war die mediane Zeitspanne bis zum Rezidivauftritt mit 15 Monaten ähnlich lang. 37 Rezidivdiagnosen wurden bereits im ersten Jahr nach Transplantation gestellt, nach 24 Monaten war bei 68,4% der Rezidivpatienten der erneute Tumorauftritt diagnostiziert worden.

Als Grund der Häufung der Rezidive in den ersten beiden Jahren nach der Transplantation gehen Studien von einer potentiell okkulten Metastasierung bereits vor der Transplantation aus⁸¹. Außerdem wird vermutet, dass neben der höheren Tumorlast auch eine aggressivere Biologie der Tumore für das kürzere mediane Überleben nach Rezidivauftritt in den ersten zwölf Monaten nach Transplantation, verantwortlich ist^{69,82,83}. Von den elf Patienten die aufgrund eines HCC/CCC-Mischtumors in der vorliegenden Studie eliminiert wurden, entwickelten drei Patienten (27% vs. 21% | $p=0,608$) ein Rezidiv, wovon zwei ein Frührezidiv waren (67% vs. 33% | $p=0,968$).

5.2.1. Milan-Kriterien

Bereits in zahlreichen Studien wurde belegt, dass eine Operation außerhalb der Milan-Kriterien mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben nach Transplantation einhergeht^{36,74,84}. Nach einer Lebertransplantation innerhalb der Milan-Kriterien ließen sich sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten von über 70% bei einer Rezidivrate von 10-15% beobachten^{36,37}.

Auch in dieser Arbeit konnte die Vorhersagekraft der Milan-Kriterien nachgewiesen werden. Von den 266 Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien operiert wurden, entwickelten nur 24 (9%) ein Rezidiv. Bei 16 Patienten (66,7%) handelte es sich hierbei um ein Frührezidiv. Im Vergleich hierzu entwickelten die 172 Patienten (39%), die außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, in 71 Fällen (41,3%) ein Rezidiv und davon 48 (67,6%) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Somit war eine Lebertransplantation außerhalb der Milan-Kriterien mit einer signifikant höheren Rezidivrate assoziiert (29% vs. 5% | $p=0,001$). In der multivariaten Analyse bestätigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,76 (95% KI: 0,11-0,65) und $p=0,004$ die signifikante Assoziation zwischen einer Transplantation außerhalb der Milan-Kriterien und dem Auftreten von Rezidiven.

Die 1-,3-,5-Jahresüberlebensrate lag für die 275 Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden, bei 92,4%-86%-79,1% und damit deutlich über der jener Patienten, die außerhalb der Kriterien operiert wurden (87,2%-62,1%-52,5%).

Dennoch muss beachtet werden, dass auch die 5-Jahre-Überlebensrate von 52,5% für Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien operiert wurden, für eine maligne Erkrankung ein sehr gutes Ergebnis darstellt. Als mögliche Therapie für diese Patienten bietet sich eine Transplantation durch eine Leberlebendspende an.

Eine Transplantation außerhalb der Milan-Kriterien konnte in der vorliegenden Studie nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Frührezidivs gebracht werden (81% vs. 71% | $p=0,256$).

Da heutzutage die allermeisten Patienten innerhalb der Milan-Kriterien operiert werden, wurden die klinisch-pathologischen Eigenschaften dieser Gruppe nochmal gesondert untersucht um Parameter zu finden die den Auftritt eines Frührezidivs begünstigen. Es zeigte sich in der univariaten Analyse kein Parameter signifikant für den Zeitpunkt des Rezidivauftritts.

5.2.2. UCSF-Kriterien

Da auch Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert werden, ausgezeichnete 5-Jahres-Überlebensraten aufweisen können, wurden an der University of California, San Francisco, die Kriterien weiterentwickelt und stellen ein neues Klassifikationsmodell dar⁴¹.

104 Patienten wurden in der vorliegenden Studie außerhalb der UCSF-Kriterien transplantiert, und bei 40 dieser Patienten kam es zu einem Rezidivauftritt. In der univariaten Analyse bestätigte sich die Annahme, dass eine Transplantation außerhalb der UCSF-Kriterien mit einer signifikant höheren Rezidivrate assoziiert (20% vs. 49% | $p=0,001$) ist, wurde jedoch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Parameter eliminiert.

Patienten, die innerhalb der UCSF-Kriterien operiert wurden, entwickelten in 10,1% der Fälle ein Rezidiv und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 76,3%. Die UCSF-Kriterien schnitten somit zwar etwas schlechter ab als die Milan-Kriterien, jedoch war der Unterschied marginal.

In der Studie von Yao et al. (2001), in der die UCSF-Kriterien erstmals beschrieben wurden, wurde ein 5-Jahres-Überleben von 75% erreicht, und bei 11,4% der Patienten kam es zu einem Rezidivauftritt, wenn innerhalb der Kriterien operiert wurde ($n=70$)⁴¹.

Andere Studien berichten unter diesen Kriterien allerdings von einer deutlich niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate von 46-64% und höheren Rezidivrate von 14%-27%^{42,74,85}.

In der Studie von Decaens et al. (2006) wurde ein deutlich früherer Rezidivauftritt von Patienten innerhalb der UCSF-Kriterien im Gegensatz zu Patienten innerhalb der Milan-Kriterien beschrieben (7,6 versus 22,0 Monate, n= 479)⁸⁵. Dieser Unterschied konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Die mediane Auftrittszeit bei Patienten, die innerhalb der UCSF-Kriterien operiert wurden und ein Rezidiv entwickelten, lag bei 13 Monaten, bei den Milan-Kriterien lag diese bei 14 Monaten. Eine Transplantation außerhalb der UCSF- und der Milan-Kriterien konnte in der vorliegenden Studie nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Frührezidivs gebracht werden (48% vs. 57% | p=0,440).

5.2.3. MELD-Score

Durch die MELD-Allokation 2006 in Deutschland sollte für Erkrankungen wie dem HCC, die nicht oder erst spät zu Erhöhung der Laborparameter INR, Bilirubin und Albumin oder dem Auftreten von Aszites oder Enzephalopathie führen, ein System eingeführt werden, dass diese Patienten nicht benachteiligt. Von 1989-2006 erhielten im Schnitt 15 Patienten mit HCC pro Jahr in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin eine neue Leber. Danach stieg die Zahl auf 23 transplantierte Patienten mit HCC pro Jahr an. Auch andere Studien zeigten einen teilweise starken Anstieg der Lebertransplantationen bei Patienten mit HCC nach Einführung des neuen Allokationssystems^{86,87}. Die Mortalität auf der Warteliste konnte von 20% auf 10% gesenkt werden⁴⁰.

In der Studie von Roma et al. (2012), das Auftreten von Rezidiven nach Lebertransplantationen der Prä-MELD-Ära mit denen der MELD-Ära verglichen, sank die Rezidivrate von 15,3% auf 12,5% (n=93)⁸⁸. In der vorliegenden Studie war der Unterschied sogar noch größer. Bei Transplantation in der MELD-Ära kam es bei 16,9% der Patienten zu einem Rezidivauftritt, während es bei einer Transplantation vor dem 16.12.2006 bei 25,5% der Patienten zu einem erneuten Tumorauftritt kam. Hier war jedoch auch die Follow-Up-Zeit länger.

Patienten, die vor der Einführung des MELD-Scores transplantiert wurden, machten mit 65% den Großteil der Patienten aus, die ein Rezidiv entwickelten. Mit 246 Patienten (55,4%) waren sie auch leicht in der Überzahl. Dieser Unterschied war in der univariaten Analyse signifikant (48% vs. 35% | p=0,029), wurde in der multivariaten Analyse jedoch eliminiert.

Eine Transplantation nach der Einführung des MELD-Scores hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt des Rezidivauftritts. In der Prä-MELD-Ära kam es pro Jahr zu dem Auftritt von 1,33 Frührezidiven, in der MELD-Ära mit 1,00 zu etwas weniger. Dieser Unterschied war in der univariaten Analyse jedoch nicht signifikant (38% vs. 29% | $p=0,416$).

Anders als in anderen Studien kam es jedoch nicht zu einer gesunkenen Wartezeit bei Patienten mit HCC⁸⁶. Patienten in der Prä-MELD-Ära hatten im Median eine Wartezeit von 61 Tagen (Mittelwert 128; Standardabweichung 160) und Patienten in der MELD-Ära mussten im Median mit einer Wartezeit von 88 Tagen rechnen (Mittelwert 160; Standardabweichung 204). Dieses Ergebnis zeigte sich in der univariaten Analyse signifikant ($p=0,029$). Als Ursache hierfür kommt die generell sehr schwierige Organspenderlage in Deutschland in Betracht, die sich in den letzten Jahren verschärft hat. In Deutschland liegt auch der erforderliche match-MELD-Wert, bei denen es im Schnitt zu der Allokation einer Spenderleber kommt, deutlich höher als in anderen Ländern. Er liegt in Deutschland derzeit bei 34, in Belgien beispielsweise bei 25 und in den Niederlanden gar bei 22. 2007 lag der Wert in Deutschland noch bei 25.⁵

Zur gesunkenen Rezidivrate in der MELD-Ära haben aber gewiss auch andere Umstände beigetragen. Die Verbesserung der technischen Verfahren zur Diagnostik eines HCCs, die es möglich macht, den Tumor bereits im Frühstadium zu entdecken und zu behandeln, ist eine davon. Andererseits haben sich auch die neoadjuvanten Therapien weiterentwickelt und kommen nun viel häufiger zum Bridging der Wartezeit zum Einsatz. In der Prä-MELD-Ära erhielten 26,2% der Patienten eine Vorbehandlung des Tumors, nach Einführung der MELD-Kriterien kam es bei 63,6% der Patienten zu einer neoadjuvanten Therapie.

5.2.4. Wartezeit

Bereits in der Studie von Samoylova et al. (2014) wurde beschrieben, dass eine kürzere Wartezeit den Auftritt eines Rezidivs begünstigen kann ($n=5002$). Begründet wurde dies mit der fehlenden Möglichkeit, eine eventuell vorliegende kleine extrahepatische Metastasierung, zu diagnostizieren. Bei längerer Wartezeit würden diese Metastasen größer sein und eher diagnostiziert werden. Der Effekt war in der Studie auf Frührezidive die innerhalb eines Jahres auftraten beschränkt⁸². Auch in der vorliegenden Studie hatten Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, im Median mit 46 Tagen eine kürzere Wartezeit als Patienten, die kein Rezidiv des Tumors hatten (82 Tage). Dieser Unterschied war in

der univariaten Analyse signifikant ($p=0,002$), musste in der multivariaten Analyse jedoch eliminiert werden. Im Gegensatz zu der Studie von Samoylova et al. gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Frührezidivs und der Dauer der Wartezeit. Wie bereits beschrieben, hatten Patienten in der vorliegenden Studie, die nach der Einführung des MELD-Scores transplantiert wurden, eine längere Wartezeit, während die Rezidivrate gesunken ist. Viele der Patienten, die am Beginn der Neunzigerjahre operiert wurden, mussten nur einige wenige Tage auf ihr Spenderorgan warten. Von 44 Patienten, die vor 1995 transplantiert wurden, hatten 25 eine Wartezeit unter 20 Tagen. Zu dieser Zeit waren jedoch die Milan-Kriterien noch nicht beschrieben und die neoadjuvanten Therapien waren noch nicht so weit entwickelt, wie sie es heute sind. Dies könnte die höhere Rezidivrate erklären. Wenn man nur die Patienten der MELD-Ära auf einen Zusammenhang der Länge der Wartezeit und den Auftritt eines Rezidivs untersucht, ist in der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang feststellbar (46 vs. 47 Tage | $p=0,540$).

Eine Studie von San Miguel et al. (2015) hat ebenfalls den Einfluss von Wartezeit auf das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln untersucht ($n=58$). Hier kam man auf gegenteilige Ergebnisse als in der zuvor beschriebenen Studie. Das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, war bei Patienten mit kürzerer Wartezeit fast sechsmal höher als bei Patienten mit einer Wartezeit, die länger als sechs Monate war. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass Patienten, die weniger als sechs Monate auf ihre Transplantation warten mussten, eine erhöhte Tumorgroße und/oder mehrere Tumorknoten aufwiesen, was mit einer schlechteren Prognose einherging, sodass sie bei der Behandlung priorisiert wurden. Mit 58 operierten Patienten war jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer relativ gering.⁸⁹

5.2.5. Alpha-Fetoprotein

In mehreren Studien wurde bereits bewiesen, dass ein hoher präoperativer AFP-Wert mit einem höheren Risiko eines Rezidivauftritts einhergeht^{36,41,75,79,90}.

Die Studien unterscheiden sich jedoch durch ihren gewählten Grenzwert. Diese reichen von 10-1000ng/ml^{41,75,91}.

In der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen AFP-Werten $>400\text{ng/ml}$ und einem Rezidivauftritt untersucht, da dieser Grenzwert auch von Eurotransplant gewählt wurde, als einer der Faktoren, um auf der Transplantationswarteliste aufgenommen zu werden.

Der Mittelwert des Tumormarkers betrug 3302 ± 52392 ng/ml. Die hohe Standardabweichung erklärt sich dadurch, dass einige Patienten stark erhöhte Werte aufwiesen (bis zu 1072817 ng/ml). Im Median betrug der AFP-Wert 14,3 ng/ml. Bei 63 Patienten lag der Wert präoperativ >400 ng/ml, wovon 21 Patienten (33,3%) ein Rezidiv entwickelten. Dieser Wert zeigte sich in der univariaten Analyse signifikant (22% vs. 7% | $p=0,001$), wurde in der multivariaten Analyse jedoch eliminiert.

Die Höhe der AFP-Werte wurde auch auf einen Zusammenhang mit dem Auftritt von Frührezidiven untersucht. Bei den 21 Rezidivpatienten, die einen AFP Wert >400 ng/ml vor der Transplantation hatten, entwickelten 19 (90,4%) ein Frührezidiv. Bei zwei Patienten (9,5%) trat das Rezidiv erst nach zwei Jahren auf. Dieser Unterschied war in der univariaten Analyse signifikant (32% vs. 7% | $p=0,012$) und konnte in der multivariaten Analyse mit $p=0,037$ und einem Hazard Ratio von 5,32 (95%KI: 1,10-25,57) als Prädiktor bestätigt werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit jenem der Studie von Lee et al. (2014), in der 93 Patienten untersucht wurden und ebenfalls Faktoren untersucht wurden, die zu einem Rezidiv des HCCs nach Lebertransplantation innerhalb eines Jahres führen. Neben anderen Parametern wurden auch hohe AFP-Werte (>400 ng/ml) als statistisch signifikant identifiziert.⁹² Zu ebendiesem Resultat kommen auch die Autoren der Studie von Liu et al. (2015, $n=479$)⁸⁰.

Studien zeigen, dass Patienten, die präoperative eine Überexpression von AFP hatten, auch zum Zeitpunkt des Rezidivs mit hoher Wahrscheinlichkeit eine AFP-Erhöhung vorliegt. Daher sollte bei diesen Patienten auch im Hinblick auf die höhere Wahrscheinlichkeit ein Frührezidiv zu entwickeln, regelmäßig kontrolliert werden.^{93,94} Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei erhöhten AFP-Werten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine AFP-Kontrolle nach Transplantation alle drei Monate für zwei Jahre, dann alle sechs Monate durchzuführen³⁴.

5.2.6. Tumorstadium

Das Tumorstadium wurde mit der World Health Organisation-pTNM-Klassifikation erstellt. Bei der Auswertung der pT-Tumorgröße und -ausbreitung zeigte sich erwartungsgemäß, dass sich bei den meisten Patienten der Tumor in einem gering bis mäßig fortgeschrittenen Stadium befand. Rund ein Viertel der 444 Patienten hatten einen Tumor, der sich im Stadium T3 oder T4 befand. Eine Transplantation wurde bei diesen Patienten durchgeführt, weil vor der Operation mittels Bildgebung eine Metastasierung

ausgeschlossen wurde. 59 (48,3%) dieser Patienten entwickelten nach der Transplantation ein Rezidiv. Dieses Ergebnis erreichte sowohl in der univariaten Analyse (18% vs. 63% | $p=0,001$) als auch in der multivariaten Analyse mit $p=0,013$ und einer Hazard Ratio von 3,29 (95%KI: 1,41-7,69) Signifikanz.

In der Literatur finden sich sowohl signifikante als auch nicht signifikante Ergebnisse für das pT-Tumorstadium. In der Studie von Piras-Straub et al. (2015) findet sich univariat und multivariat eine Signifikanz ($n=175$). Ein Tumorstadium $>T2$ ging mit einer Rezidivrate von 49% einher, während Patienten, deren Primärtumor ein Stadium T1 oder T2 hatten, nur in 19% ein Rezidiv entwickelten.⁷⁹ Zu ebendiesem Ergebnis kamen auch Vivarelli et al. (2002, $n=106$) und Li et al. (2010, $n=224$)^{77,95}. Es gibt jedoch auch Studien, die dieser Ansicht widersprechen. De Carlis et al. (2003) stellten zwar fest, dass ein T-Stadium >2 in der univariaten Analyse mit einem kürzeren Gesamtüberleben einherging, ein Zusammenhang mit einer höheren Rezidivrate wurde aber nicht festgestellt ($n=121$).⁹⁶

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Zeitpunktes des Rezidivauftritts und einem höheren T-Stadium (65% vs. 58% | $p=0,508$).

Es wurde von mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen schlecht differenzierten Primärtumoren (G3) und einer erhöhten Rezidivrate beschrieben und die Durchführung einer Tumorbiopsie präoperativ diskutiert⁹⁶⁻⁹⁸. In der vorliegenden Studie kam es von den 85 (21%) Patienten mit Tumoren, die schlecht differenziert (G3) waren, bei 31 (34%) zu einem Tumorrezidiv. Dieses Ergebnis war in der univariaten Analyse signifikant (17% vs. 34% | $p=0,001$), wurde in der multivariaten Analyse jedoch eliminiert. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Größe des Tumors und dem Grading, der bedacht werden muss. Ein schlecht differenzierter Tumor geht selten mit einem niedrigen T-Stadium einher⁴⁶. In der vorliegenden Studie wurden elf Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor als T1 klassifiziert. 40 wurden als T3 oder T4 gewertet.

Wie beim T-Stadium fand sich auch beim Grading kein signifikanter Zusammenhang zum Zeitpunkt des Tumorauftritts (39% vs. 23% | $p=0,144$). Dies steht im Gegensatz zum Ergebnis, das Nagai et al. (2015) in ihrer Studie zum Auftritt von Frührezidiven aufgezeigt haben. Dort wurde neben anderen Parametern eine schlechte Differenzierung des Primärtumors als unabhängiger Risikofaktor für einen frühen Rezidivauftritt ausgemacht. Frührezidive waren jedoch als Rezidive, die innerhalb von zwölf Monaten auftreten

definiert.⁹⁹ Auch bei denen zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang mit dem Grading (42% vs. 29% | $p=0,195$).

Bei der Auswertung der histologischen Befunde nach der vaskulären Infiltration zeigte sich, dass eine solche bei 124 (31%) Patienten vorlag. In 100 (82,0%) Fällen handelte es sich hierbei um mikrovaskuläre Infiltration, bei 23 (18,0) Patienten wurde eine makrovaskuläre Invasion beschrieben. Bei einem Patienten war nicht nachvollziehbar ob es sich um eine mikro- oder makrovaskuläre Invasion handelte. Der Nachweis einer makrovaskulären Tumordinfiltration stellt aufgrund der damit einhergehenden schlechten Prognose seit Einführung der Milan-Kriterien ein Ausschlusskriterium für eine Lebertransplantation dar³⁴.

Tumoröse Gefäßeinbrüche und Tumorthromben können heutzutage mit großer Sicherheit mittels kontrastmittelgestützter CT- bzw. MRT-Untersuchung nachgewiesen werden, sodass man vermuten kann, dass die makrovaskuläre Infiltration zur Zeit der letzten Bildgebung noch nicht vorlag und diese erst kurz vor der Transplantation entstanden ist. Des Weiteren war die Bildgebung in den frühen Neunzigerjahren noch nicht so weit fortgeschritten, dass sich der makrovaskuläre Gefäßeinbruch möglicherweise nicht darstellen ließ.

Li et al. (2010) beschrieben in ihrer Studie die Anwesenheit einer makrovaskulären Infiltration als Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs innerhalb von sechs Monaten ($n=224$)⁷⁷.

Mehrere Studien sehen das Vorliegen einer makrovaskulären Invasion als Risikofaktor für ein Rezidiv, nicht jedoch der mikrovaskulären Infiltration^{65,77}. In der vorliegenden Studie wurde auch das Bestehen einer mikrovaskulären Invasion auf einen Zusammenhang mit einem möglichem Rezidivauftritt untersucht. Diese kann zwar präoperativ nicht detektiert werden, wenn man von invasiven Eingriffen wie der Leberresektion absieht, sie ist aber laut mehreren Studien, im Gegensatz zu den oben genannten, mit erhöhten Rezidivraten vergesellschaftet^{96,98,100}. Bei 41 der 100 Patienten mit mikrovaskulärer Infiltration kam es zu einem Rezidivauftritt. Es fand sich eine univariate Signifikanz (59% vs. 41% | $p=0,001$), die in der multivariaten Analyse als unabhängiger Parameter mit $p=0,032$ bestätigt werden konnte (Hazard Ratio: 5,05; 95%KI 0,05-0,7). Auch das Vorliegen einer makrovaskulären Infiltration zeigte in der uni-

(2% vs. 20% | $p=0,001$) und multivariaten Analyse ($p=0,032$, Hazard Ratio: 5,05; 95%KI 0,05-0,7) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftritt eines Rezidivs.

Von den 41 Patienten mit Rezidivauftritt bei mikrovaskulärer Infiltration trat bei 36 (87,8%) das Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Transplantation auf. Somit lag von den 64 Patienten mit Frührezidiv bei 56,3% eine mikrovaskuläre Infiltration vor. In der univariaten Analyse zeigte sich dieses Ergebnis nicht signifikant (42% vs. 50% | $p=0,527$). Von 18 (78,2%) Patienten mit makrovaskulärer Invasion kam es bei 17 (94,4%) zum Auftreten eines Frührezidiv. Es fand sich eine univariate Signifikanz (27% vs. 4% | $p=0,010$), die in der multivariaten Analyse mit $p=0,032$ als unabhängiger Parameter mit bestätigt werden konnte (Hazard Ratio: 8,62; 95%KI 0,01-0,95).

Zu einem anderen Ergebnis gelangten Nagai et al. (2015, $n=391$) und Liu et al. (2015, $n=479$) in ihren Studien. Mikro- und makrovaskuläre Infiltration konnten als unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs innerhalb eines Jahres beschrieben werden.^{80,99}

Die pTNM-Klassifikation ist für die präoperative Auswahl von Patienten für eine Lebertransplantation von geringem Interesse, da es sich um ein postoperatives Scoring-System handelt und Daten wie die mikrovaskuläre Tumordinfiltration klinisch und radiologisch nicht erfasst werden können³⁴. Der Nachweis einer vaskulären Tumordinfiltration in der histologischen Aufarbeitung sollte aber bei der Planung der Nachsorge der Patienten bedacht werden.

5.2.7. Tumorlokalisation

Über einen negativen Einfluss auf das Rezidivrisiko bei bilobärer Lokalisation der Tumorknoten wird kontrovers diskutiert. Chan et al. (2008) konnten in ihrer Studie eine bilobäre Lokalisation als unabhängigen Faktor für einen späteren Rezidivauftritt ausmachen, das Studienkollektiv umfasste jedoch lediglich 116 Patienten⁶⁵. Klintmalm (1998) widerspricht in seiner Studie mit 422 Patienten dieser Ansicht. Aus der Arbeit geht hervor, dass eine bilobäre Lokalisation keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat.¹⁰¹

In der vorliegenden Studie lag bei 120 (27%) Patienten eine bilobäre Tumorlokalisation vor. Bei 39 (41%) dieser Patienten kam es zu einem Rezidivauftritt. Dieses Ergebnis zeigt sich in der univariaten Analyse signifikant (2% vs. 41% | $p=0,001$), wurde in der multivariaten Analyse als unabhängiger Faktor jedoch eliminiert.

5.2.8. Resektion

Mehrere Studien, die den Auftritt von Frührezidiven nach Tumorresektion bei Patienten mit HCC untersuchten kamen zu dem Ergebnis, dass eine vaskuläre Infiltration des Tumors den Auftritt von Frührezidiven begünstigen. In der Studie von Zheng-Gui et al. (2014), die 398 Patienten untersuchte, wurden eine vorhandene makrovaskuläre Invasion, sowie multiple Tumorknoten als unabhängige Risikofaktoren für den Rezidivauftritt innerhalb von zwei Jahren identifiziert¹⁰². Auf ähnliche Ergebnisse kam die Studie von Imamura et al. (2003). Hier zeigte sich das Vorhandensein einer mikrovaskulären Invasion und AFP-Level über 32ng/ml sowie eine nicht-anatomische Resektion in der multivariaten Analyse für den Frührezidivauftritt signifikant.¹⁰³ Eine nicht-anatomische Resektion wird als Tumorresektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm ohne Berücksichtigung der Segment-, Schnitt- oder Lappenanatomie definiert. Eltawil et al. (2010) kam auf gegenteilige Ergebnisse, bei denen eine anatomische oder nicht-anatomische Resektion keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Rezidivauftritts zu haben scheint. Ebenso scheinen höhere AFP-Werte (>25ng/ml) eine Rolle beim Auftritt des Frührezidivs gehabt zu haben. Jedoch ist auch hier in der multivariaten Analyse das Vorhandensein einer mikrovaskulären Invasion, ebenso wie eine schlechte Differenzierung des Tumors, als signifikant für den Auftritt des Rezidivs innerhalb von 24 Monaten nach HCC-Resektion gewertet worden. Die Studienpopulation war jedoch mit 53 Patienten sehr klein.¹⁰⁴

Cucchetti et al. (2009) die 204 Patienten untersuchten, hatten ebenfalls ähnliche Ergebnisse. Signifikant für den Auftritt eines Frührezidivs waren eine mikrovaskuläre Invasion, eine schlechte Differenzierung des Tumors, ein Tumor im Stadium T3 oder T4 sowie AFP-Level >60ng/ml.¹⁰⁵

5.2.9. Immunsuppressive Therapie

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 24 Monate nach Lebertransplantation auf. Dies könnte mit den in dieser Zeit hohen Medikamentenspiegeln der Immunsuppressiva zusammenhängen, denn die postoperative Immunsuppression kann das Tumorwachstum beschleunigen^{79,95,106}. Mehrere Studien haben deshalb Medikamente auf deren Zusammenhang mit einem möglichen Rezidivauftritt geprüft. Als Beispiel zu nennen ist die Studie von Piras-Straub et al. (2015), die sich mit dem Auftritt von Frührezidiven innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation und dem verwendeten Immunsuppressivum befasst (n=175). Patienten, denen Everolimus zur

Immunsuppression verabreicht wurde, zeigten am seltensten ein Rezidiv.⁷⁹ In der vorliegenden Studie erhielten 23 Patienten (5%) Everolimus, wovon 5 Patienten ein Rezidiv entwickelten. Eines dieser Rezidive war ein Frührezidiv (20%). Da Everolimus erst ab 2012 für die Immunsuppression nach Lebertransplantation zugelassen ist, ist die Anzahl der Patienten zu gering, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Unter Mycophenolsäure kam es bei 36 Patienten (14,5%) zum Auftritt eines Frührezidivs, 249 (57%) erhielten das Medikament insgesamt. Es fand sich in der univariaten Analyse keine Signifikanz (56% vs. 45,2% | $p=0,310$).

Überraschenderweise führte der Einsatz des mTOR-Inhibitors (mechanistic Target of Rapamycin) Sirolimus in der univariaten Analyse signifikant häufiger zum Auftreten eines Rezidivs (16% vs. 32% | $p=0,001$). In der multivariaten Analyse wurde der Parameter als unabhängiger Faktor allerdings eliminiert. Von 83 (19%) Patienten, bei denen das Medikament zum Einsatz kam, entwickelten 30 Patienten ein Rezidiv (32%). In den meisten Studien schneidet Sirolimus hinsichtlich des Rezidivauftritts gut ab¹⁰⁷. Geissler et al. (2016) untersuchten in einer randomisierten Studie 525 HCC-Patienten nach Lebertransplantation und fanden kein verbessertes 5-Jahresüberleben im Vergleich mit dem Einsatz anderer Immunsuppressiva¹⁰⁸.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt, ist die Interpretation der Ergebnisse mit einigen Einschränkungen versehen. Abgesehen davon, dass es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, kam es bei vielen Patienten zum Einsatz mehrerer Immunsuppressiva.

5.2.10. Einfluss weiterer Faktoren auf den Zeitpunkt des Rezidivauftritts

In die Studie von Lee et al. (2002) wurden 93 Patienten einbezogen und es wurde nach Faktoren gesucht, die zu einem Rezidiv des HCC nach Lebertransplantation innerhalb eines Jahres führen. Dabei setzte man den Schwerpunkt auf die immunsuppressive postoperative Therapie. In der Studie wurden neben AFP-Werten $>400\text{ng/ml}$, des-gamma-carboxy prothrombin-Werten (DCP) $>100\text{mAU/ml}$ und mikrovaskulärer Tumordinfiltration auch der Einsatz von Basiliximab, einem chimären monoklonaler Antikörper, als statistisch signifikante Parameter identifiziert.⁹² DCP ist ein neuer Serummarker zur Früherkennung des HCCs. In der aktuellen S3-Leitlinie spricht man sich unter anderem wegen Mangels an Daten zur Leistungsfähigkeit, gegen den Einsatz von DCP in der Primärdiagnostik aus³⁴.

Eine weitere Studie, die Einflussfaktoren auf den Auftritt von Frührezidiven untersucht, ist die von Nagai et al. (2015) mit 391 Patienten, von denen 60 ein Rezidiv entwickelten (15,3%). Bei 28 Patienten kam es zu dem Auftritt eines Frührezidivs, das, wie in der vorliegenden Studie, als Rezidiv, das innerhalb von zwölf Monaten nach Lebertransplantation auftritt, definiert wurde. Als unabhängige Faktoren, die mit dem Auftritt eines Frührezidivs in Verbindung gebracht werden konnten, neben AFP-Werten >200ng/ml, schlechter Differenzierung und vaskulärer Infiltration, eine kalte Ischämiezeit über zehn Stunden und eine warme Ischämiezeit über 50 Minuten als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Frührezidiven in Zusammenhang gebracht werden.⁹⁹ In der vorliegenden Studie wurde ebenso die kalte Ischämiezeit auf ihren Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt untersucht, jedoch kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Die warme Ischämiezeit wurde aufgrund einer ungenügenden Dokumentation, vor allem in den Neunzigerjahren, nicht ausgewertet.

Liu et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie 479 Patienten mit HCC, von denen 207 (43,2%) nach Transplantation ein Rezidiv entwickelten. In 154 Fällen trat das Rezidiv innerhalb eines Jahres auf. Als unabhängige Faktoren für den Frührezidivauftritt konnten eine Transplantation außerhalb der Milan-Kriterien, AFP-Level >400ng/ml, vaskuläre Infiltration und ein intraoperativer Blutverlust über vier Liter ausgemacht werden. Ein höherer Blutverlust ist die Folge von erschwerten Bedingungen bei der Transplantation in Verbindung mit anspruchsvollen Eingriffen. Dies führt zu vermehrten Manipulationen an der Leber, was möglicherweise aus einer erhöhten Tumorzellablösung resultiert. Außerdem kann eine profuse Blutung zu einer Hypoperfusion und Hypoxie des Gewebes führen, was wiederum in einer systemischen Entzündung und einer gestörten Antitumorimmunität enden kann. Die alleinige Betrachtung der verbrauchten Erythrozytenkonzentrate führte zu keinem signifikanten Ergebnis. Als Erklärung wird eine höhere Sensitivität durch intraoperativen Blutverlust als durch alleinige Dokumentation der verbrauchten Erythrozytenkonzentrate angegeben.⁸⁰

Mathur et al. (2013) beschrieben in ihrer Studie einen Zusammenhang von Übergewicht und einem früheren Auftritt von Rezidiven (n=159). Bei Patienten, die einen BMI >25 hatten, kam es doppelt so häufig zu einem Rezidivauftritt im Vergleich mit Patienten mit Normalgewicht (15% vs. 7%). Bei den übergewichtigen Patienten trat das Rezidiv im Median nach 10 Monaten auf, während es sich bei Patienten mit BMI <25 nach 25 Monaten entwickelte. Da eine Mehrzahl der Rezidive extrahepatisch auftrat, wird dieser

Umstand nicht durch die Ätiologie der Leberzirrhose im Sinne einer NASH erklärt. Vielmehr gehen die Autoren davon aus, dass Übergewicht zu einem proinflammatorischen und protumorigenen Milieu führt. Dieser Effekt wird durch eine dysfunktionale Produktion von adipösen Adipokinen (Leptin und Adiponektin), Zytokinen und Chemokinen (Adipozytokine) erklärt. Es muss jedoch erwähnt werden, dass das Studienkollektiv mit 159 transplantierten HCC-Patienten sehr klein war.¹⁰⁹ In der vorliegenden Studie war das Ergebnis von Mathur et al. (2013) nicht reproduzierbar. Weder bei der Rezidivrate noch beim Zeitpunkt des Rezidivauftritts kam es zu einem signifikanten Ergebnis, das auf ein höheres Rezidivrisiko für Patienten mit BMI >25 hinweist.

5.3. Limitationen

Die vorliegende retrospektive Studie weist Limitationen auf, die bei Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Als wichtigste Limitation sollte die mit 26 Jahren sehr lange Studienperiode erwähnt werden, in deren Verlauf verschiedene Operationstechniken eingesetzt wurden und sich auch das perioperative Management stetig weiterentwickelt hat. Es wurde jedoch zu jeder Zeit an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin dem Stand der Technik entsprechend operiert und behandelt.

Des Weiteren muss bedacht werden, dass der Einschluss von Patienten vor 2000, der es möglich machte, auf ein großes Patientenkollektiv zurückzugreifen, mit einer nicht immer vollständigen Erfassung aller Daten einhergeht. Fehlten bei einem Parameter zu viele Daten, so konnte dieser Parameter nicht berücksichtigt werden.

Eine weitere potenzielle Einschränkung der Studie ist die relativ hohe Anzahl von Patienten jenseits der Milan-Kriterien und Patienten, die mit bereits vorhandener makrovaskulärer Tumorerkrankung operiert wurden. Wie bereits beschrieben, liegt der Grund hierfür in der Datenerhebung ab 1989, als die Milan-Kriterien noch nicht beschrieben waren, und es schwieriger war, die vollständige Tumorerkrankung zu erkennen.

Patienten, die nach der Einführung der Milan-Kriterien im Jahr 2006 transplantiert wurden, hatten ein kürzeres Follow-Up als Patienten, die bereits davor transplantiert wurden. Das kann dazu führen, dass die Rezidivraten der Patienten der Post-MELD-Ära

eventuell Rezidive noch entwickeln werden, während dies bei der langen Nachbeobachtungszeit für Patienten der Prä-MELD-Ära unwahrscheinlich ist.

5.4. Fazit

Die Durchführung einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCC stellt die bevorzugte Behandlungsoption dar, da nicht nur der maligne Tumor, entfernt wird, sondern gleichzeitig oftmals auch die zugrundeliegende Lebererkrankung behandelt werden kann. Obwohl die Patientenauswahl für eine Lebertransplantation bereits mit viel Bedacht vorgenommen wird, lässt sich ein frühes Rezidiv des Tumors nicht immer vermeiden. Umso wichtiger sind die Entwicklung und Weiterentwicklung prognostischer Faktoren, denn sie werden aufgrund der begrenzten Anzahl an Organen eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

In dieser Studie wurden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit dem Auftreten von HCC-Rezidiven nach Lebertransplantation untersucht, wobei ein besonderes Augenmerk auf den Auftritt von Frührezidiven gelegt wurde.

Durch die Einschätzung des Risikos der Patienten und Einteilung in Untergruppen mit unterschiedlichem Outcome, kann die Intensität der Nachsorge und Anwendung von adjuvanten Strategien individuell an die Patienten angepasst erfolgen. Nach der aktuellen S3-Leitlinie zu HCCs sollte alle drei bis sechs Monate im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation eine Schnittbildgebung angefertigt werden. Vor allem im Hinblick auf den schlechten Outcome von früh aufgetretenen Rezidiven nach Lebertransplantation, ist zu überlegen eine individuelle Tumornachsorge in Form von engerer bildmorphologischer Überwachung und Tumormarkererhebung durchzuführen. Dies sollte vor allem bei Patienten mit hohen präoperativen AFP-Werten und einer postoperativ diagnostizierten makrovaskulären Invasion in Erwägung gezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1963;117:659-76.
2. Gutgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lie TS, Paquet KJ, Kaufer C. A case of homologous liver transplantation. *German medical monthly* 1969;14:525-8.
3. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversibles Leberversagen – Transplantation als Behandlungsoption. *Dtsch Arztebl International* 2013;110:167-73.
4. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2016;22:1136-42.
5. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2011;49:30-8.
6. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2002;8:851-8.
7. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
8. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Dtsch Arztebl International* 2011;108:662-73.
9. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl International* 2016;113:346-.
10. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery 1964;1:1-85; Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973;60:646-9.

11. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2016.
12. Nashan B, Straßburg C. Richtlinie zur Lebertransplantation: Abstinenzdebatte dauert an. Dtsch Arztebl International 2016;113:1202-.
13. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians 2015;65:87-108.
14. Blum HE, Hopt UT. Hepatocellular carcinoma. Pathogenesis and multicentricity. Der Chirurg 2003;74:709-16.
15. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 2011;61:69-90.
16. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer 2010;127:2893-917.
17. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. Hepatology 2010;51:1820-32.
18. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet (London, England) 2003;362:1907-17.
19. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
20. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama 2006;295:65-73.
21. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of hepatology 2006;45:529-38.
22. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. Digestive diseases and sciences 1991;36:962-72; Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Seminars in liver disease 1984;4:136-46; Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology 1987;4:140-7; Ryder SD. Outcome of hepatitis C infection: bleak or benign? Journal of hepatology 2007;47:4-6.

23. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2002;347:168-74.
24. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C, Berg T, Braun F, Eurich D, Herzer K, Neumann U, Rupp C, Sterneck M, Strassburg C, Welker MW, Zchoval R, Gotthardt DN, Weigand K, Schmidt H, Wedemeyer H, Galle PR, Zeuzem S, Sarrazin C. [Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016;54:665-84.
25. Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2018;16:61-7.
26. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology* 2013;47 Suppl:S2-6.
27. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology* 2002;155:323-31.
28. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002;36:1214-20.
29. Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *British journal of cancer* 1985;51:713-26; Chen CJ, Wang LY, Lu SN, Wu MH, You SL, Zhang YJ, Wang LW, Santella RM. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996;24:38-42.
30. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:513-23.
31. Zhao Y, Ju Q, Li G. Tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology* 2013;1:593-8.

32. Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, Pizzo M, Stefanini GF, Mazziotti A, Grazi GL, Gozzetti G, Gasbarrini G, Bernardi M. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995;75:2220-32; Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989;64:1700-7.
33. Furui J, Furukawa M, Kanematsu T. The low positive rate of serum alpha-fetoprotein levels in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 1995;42:445-9.
34. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Dux M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Korber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Mohler M, Monch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wormann B, Zech CJ. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51:1269-326.
35. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelberger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13:2384-94; Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, Holt C, Harlander-Locke M, Hong JC, Rana AR, Venick R, McDiarmid SV, Goldstein LI, Durazo F, Saab S, Han S, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Annals of Surgery* 2013;258:409-21.
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small

hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 1996;334:693-9.

37. Tsoulfas G, Kawai T, Elias N, Ko SC, Agorastou P, Cosimi AB, Hertl M. Long-term experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology* 2011;46:249-56.

38. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, Nagorney D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010;12:302-10.

39. Foxton MR, Kendrick S, Sizer E, Muiesan P, Rela M, Wendon J, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Change in model for end-stage liver disease score on the transplant waiting list predicts survival in patients undergoing liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2006;19:988-94; Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7:1624-8.

40. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2011;24:91-9.

41. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.

42. Unek T, Karademir S, Arslan NC, Egeli T, Atasoy G, Sagol O, Obuz F, Akarsu M, Astarcioglu I. Comparison of Milan and UCSF criteria for liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2011;17:4206-12.

43. Wittekind C, Bootz F, Meyer H-J. Tumoren des Verdauungstraktes. In: Wittekind C, Bootz F, Meyer HJ, eds. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004:74-6.

44. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462-503.
45. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *American journal of clinical pathology* 1996;105:65-75.
46. Neuhaus P, Wittekind C. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007:13-23.
47. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World journal of surgery* 1991;15:270-85; Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 1991;214:221-8; discussion 8-9.
48. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Annals of Surgery* 1993;218:145-51.
49. Ng KKC, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, Dai JWC, Ma KW, She WH, Lo CM. Long-term survival comparison between primary transplant and upfront curative treatment with salvage transplant for early stage hepatocellular carcinoma. *Asian journal of surgery* 2018; Yadav DK, Chen W, Bai X, Singh A, Li G, Ma T, Yu X, Xiao Z, Huang B, Liang T. Salvage Liver Transplant versus Primary Liver Transplant for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Annals of transplantation* 2018;23:524-45.
50. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, Cristina Morelli M, Ravaioli M, Daniele Pinna A. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2011;17:1344-54.
51. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *The oncologist* 2003;8:425-37.
52. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *The American journal of pathology* 1954;30:969-77.
53. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma:

which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional radiology* 2007;30:6-25.

54. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, Garden OJ. Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? *British journal of cancer* 2003;89:1423-7.

55. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:698-711.

56. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Fan ST, Lo CM. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 2012;36:151-6; Ni JY, Xu LF, Sun HL, Zhou JX, Chen YT, Luo JH. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013;139:2021-33.

57. Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011;26:1354-60.

58. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2003;14:1267-74.

59. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009;24:223-7.

60. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshiura K, Komatsu Y, Hata Y, Niwa Y, Shiratori Y, Terano A, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1991;68:1524-30.

61. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:514-24.

62. Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher P, Sauerbruch T. [Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1999;37:353-65.
63. Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, Chuang SE, Yang CH, Wang LH, Chen DS. Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1955-60; Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, Chuang SE, Chen BR, Chen DS. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;77:872-7; Kountouras J, Boura P, Karolides A, Zaharioudaki E, Tsapas G. Recombinant $\alpha 2$ interferon (α -IFN) with chemo-hormonal therapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepato-gastroenterology* 1995;42:31-6; Bokemeyer C, Kynast B, Harstrick A, Laage E, Schmoll E, von Wussow P, Schmoll HJ. No synergistic activity of epirubicin and interferon-alpha 2b in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 1995;35:334-8; Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, Enriquez J, Guarner C, Balanzo J, Martinez Nogueras A, Vilardell F. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 1994;20:702-6; Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, Soo KC. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221-6; Chiorean EG, Ramasubbaiah R, Yu M, Picus J, Bufill JA, Tong Y, Coleman N, Johnston EL, Currie C, Loehrer PJ. Phase II trial of erlotinib and docetaxel in advanced and refractory hepatocellular and biliary cancers: Hoosier Oncology Group GI06-101. *The oncologist* 2012;17:13.
64. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, Grant DR, Greig PD, Shapiro AM, Kneteman NM. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008;14:1107-15.
65. Chan EY, Larson AM, Fix OK, Yeh MM, Levy AE, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Reyes JD, Perkins JD. Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: implications for surveillance studies and new adjuvant therapies.

Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2008;14:956-65.

66. Escartin A, Sapisochin G, Bilbao I, Vilallonga R, Bueno J, Castells L, Dopazo C, Castro E, Caralt M, Balsells J. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2007;39:2308-10.

67. Welker MW, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation - an emerging clinical challenge. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013;26:109-18.

68. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovascular and interventional radiology* 2010;33:11-7.

69. Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, Giostra E, Berney T, Morel P, Mentha G, Kneteman NM. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2013;20:342-7.

70. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, Konig J, Hoppe-Lotichius M, Hansen T, Pitton MB, Duber C, Otto G, Schuchmann M, Galle PR, Worns MA. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *Journal of clinical gastroenterology* 2014;48:279-89.

71. Doyle MB, Vachharajani N, Maynard E, Shenoy S, Anderson C, Wellen JR, Lowell JA, Chapman WC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;215:19-28; discussion -30.

72. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, Ollinger R, Sucher R, Sauer IM, Guel-Klein S, Struecker B, Eurich D, Klein F, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clinical transplantation* 2016;30:819-27; Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, Katenkamp K, Thrum K, Habrecht O, Wilberg J. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2010;36:275-80; Roayaie S, Schwartz

- JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, Krieger NR, Schwartz ME. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2004;10:534-40.
73. Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Chan AC, Fan ST, Lo CM. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World journal of surgery* 2011;35:2058-62.
74. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DS, Lassman C, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Annals of Surgery* 2007;246:502-9; discussion 9-11.
75. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D'Errico-Grigioni A, Dazzi A, Di Gioia P, Lauro A, Pinna AD. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant* 2010;2010.
76. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio Martin J, Schiano T, Cillo U. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2009;15:1278-87; Nissen NN, Menon V, Bresee C, Tran TT, Annamalai A, Poordad F, Fair JH, Klein AS, Boland B, Colquhoun SD. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2011;13:626-32; Felga G, Evangelista AS, Salvalaggio PR, Curvelo LA, Della Guardia B, Almeida MD, Afonso RC, Ferraz-Neto BH. Hepatocellular Carcinoma Recurrence Among Liver Transplant Recipients Within the Milan Criteria. *Transplantation proceedings* 2012;44:2459-61; Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 2007;94:78-86.
77. Li C, Wen TF, Liao ZX, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wang WT, Xu MQ, Yang JY, Wei YG. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: recurrence characteristics and risk factors. *Hepato-gastroenterology* 2010;57:567-70.

78. Selby R, Kadry Z, Cari B, Tzakis A, Madariaga JR, Iwatsuki S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 1995;19:53-8.
79. Piras-Straub K, Khairzada K, Gerken G, Saner F, Treckmann J, Paul A, Canbay A, Herzer K. Glutamate dehydrogenase and alkaline phosphatase as very early predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Digestion* 2015;91:117-27.
80. Liu B, Teng F, Fu H, Guo WY, Shi XM, Ni ZJ, Gao XG, Ma J, Fu ZR, Ding GS. Excessive intraoperative blood loss independently predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *BMC gastroenterology* 2015;15:138.
81. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: five steps to prevent recurrence. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11:2031-5.
82. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2014;20:937-44.
83. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, Castells L, Sandroussi C, Bilbao I, Dopazo C, Grant DR, Lazaro JL, Caralt M, Ghanekar A, McGilvray ID, Lilly L, Cattral MS, Selzner M, Charco R, Greig PD. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Annals of surgical oncology* 2015;22:2286-94.
84. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2011;17 Suppl 2:S44-57; Nemes B, Gelley F, Piros L, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Sarvary E, Nagy P, Kiss A, Doros A. The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplantation proceedings* 2011;43:1272-4.
85. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Sulpice L, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP,

Dharancy S, Chazouilleres O, Cherqui D, Duvoux C. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006;12:1761-9.

86. Pestana RC, Baracat EI, Massarollo PC, Pereira LA, Szutan LA. Consequences of the implementation of the Model for End-stage Liver Disease system for liver allocation in Brazil. *Transplantation proceedings* 2013;45:2111-4.

87. Sachdev M, Hernandez JL, Sharma P, Douglas DD, Byrne T, Harrison ME, Mulligan D, Moss A, Reddy K, Vargas HE, Rakela J, Balan V. Liver transplantation in the MELD era: a single-center experience. *Digestive diseases and sciences* 2006;51:1070-8.

88. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, Zyngier I, Araujo A, Agoglia L, Steinbruck K, Velaverde LG, Martinho JM. Impact of model for end-stage liver disease score on long-term survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation proceedings* 2012;44:2423-7.

89. San Miguel C, Vilchez A, Villegas T, Granero KM, Becerra A, Lopez MA, Exposito M, Fundora Y. Influence of Waiting List in Recurrence Disease of Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation proceedings* 2015;47:2636-8.

90. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2014;20:945-51; Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7:2587-96; Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui

D. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94.e3.

91. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, Terella A, Hertl M, Cosimi AB, Chung RT. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2004;10:1343-54; Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoidi A, Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D, Pinzello G. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:2708-16.

92. Lee JY, Kim YH, Yi NJ, Kim HS, Lee HS, Lee BK, Kim H, Choi YR, Hong G, Lee KW, Suh KS. Impact of immunosuppressant therapy on early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:192-203.

93. Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Lee HC, Lee YS, Chung YH, Abdulkarim BA, Lee SG. Risk-based long-term screening for hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2013;45:3076-84; Alshahrani AA, Ha S-M, Hwang S, Ahn C-S, Kim K-H, Moon D-B, Ha T-Y, Song G-W, Jung D-H, Park G-C, Cho H-D, Kwon JH, Kang S-H, Lee S-G. Clinical Features and Surveillance of Very Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Annals of transplantation* 2018;23:659-65.

94. Alshahrani AA, Ha SM, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Cho HD, Kwon JH, Kang SH, Lee SG. Clinical Features and Surveillance of Very Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Annals of transplantation* 2018;23:659-65.

95. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, La Barba G, Brillanti S, Cavallari A. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002;74:1746-51.

96. De Carlis L, Giacomoni A, Lauterio A, Slim A, Sammartino C, Pirotta V, Colella G, Forti D. Liver transplantation for hepatocellular cancer: should the current indication criteria be changed? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2003;16:115-22.

97. Li WX, Li Z, Gao PJ, Gao J, Zhu JY. Histological differentiation predicts post-liver transplantation survival time. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2014;38:201-8.
98. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-6.
99. Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, Moonka D, Abouljoud MS, Schwartz ME, Florman SS. Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:895-904.
100. Lai Q, Merli M, Ginanni Corradini S, Mennini G, Gentili F, Molinaro A, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Novelli G, Berloco PB, Rossi M. Predictive factors of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation proceedings* 2009;41:1306-9; Adler M, De Pauw F, Vereerstraeten P, Fancello A, Lerut J, Starkel P, Van Vlierberghe H, Troisi R, Donckier V, Detry O, Delwaide J, Michielsen P, Chapelle T, Pirenne J, Nevens F. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation within the Eurotransplant allocation system. *Liver Transplantation* 2008;14:526-33.
101. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Annals of Surgery* 1998;228:479-90.
102. Du ZG, Wei YG, Chen KF, Li B. Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 2014;13:153-61.
103. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Journal of hepatology* 2003;38:200-7.
104. Eltawil KM, Kidd M, Giovinazzo F, Helmy AH, Salem RR. Differentiating the impact of anatomic and non-anatomic liver resection on early recurrence in patients with Hepatocellular Carcinoma. *World journal of surgical oncology* 2010;8:43-.
105. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegna L, Vivarelli M, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Bolondi L, Pinna AD. Comparison of recurrence of hepatocellular

carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Annals of surgical oncology* 2009;16:413-22.

106. Castroagudin JF, Molina-Perez E, Ferreiro-Iglesias R, Varo-Perez E. Strategies of immunosuppression for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation proceedings* 2011;43:711-3.

107. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;37:411-9; Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, Guo Z, He X. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012;18:62-9; Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, Grazi GL, Pinna AD. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010;89:227-31; Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Geissler EK. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence. *Transplantation* 2011;91:1173-6.

108. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, Burra P, Jauch KW, Rentsch M, Ganten TM, Schmidt J, Settmacher U, Heise M, Rossi G, Cillo U, Kneteman N, Adam R, van Hoek B, Bachellier P, Wolf P, Rostaing L, Bechstein WO, Rizell M, Powell J, Hidalgo E, Gugenheim J, Wolters H, Brockmann J, Roy A, Mutzbauer I, Schlitt A, Beckebaum S, Graeb C, Nadalin S, Valente U, Turrión VS, Jamieson N, Scholz T, Colledan M, Fändrich F, Becker T, Söderdahl G, Chazouillères O, Mäkisalo H, Pageaux GP, Steininger R, Soliman T, de Jong KP, Pirenne J, Margreiter R, Pratschke J, Pinna AD, Hauss J, Schreiber S, Strasser S, Klempnauer J, Troisi RI, Bhoori S, Lerut J, Bilbao I, Klein CG, Königsrainer A, Mirza DF, Otto G, Mazzaferro V, Neuhaus P, Schlitt HJ. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.

109. Mathur A, Franco ES, Leone JP, Osman-Mohamed H, Rojas H, Kemmer N, Neff GW, Rosemurgy AS, Alsina AE. Obesity portends increased morbidity and earlier recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15:504-10.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Luisa Unterluggauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluierung von Risikofaktoren für das Auftreten von Früh- und Spätrezidiven des hepatozellulären Karzinoms nach einer Lebertransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Andreas Andreou, der mir das Thema dieser Dissertation anvertraut hat, bedanken. Die kontinuierlich gute Betreuung und Bereitschaft sich jederzeit mit Fragen an ihn wenden zu können, stellte eine große Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit, dar. Er stand mir allzeit mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite. Für die Unterstützung in der Zeit der Dissertationserstellung bin ich sehr dankbar.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Privatdozenten Dr. med. Dennis Eurich und Max Magnus Maurer für die konstruktiven Vorschläge und Ideen, die zur Verbesserung der Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank geht an Frau Elisabeth Münch, die an der Erstellung des primären Datensatzes mitgearbeitet hat. Frau Münch hat die Daten der Patienten mit einer Lebertransplantation ab 2006 bis 2015 erhoben und ohne sie wäre die Zusammenstellung eines so großen Datensatzes für diese Arbeit nicht umsetzbar gewesen. Ein weiterer Dank geht an Herrn Michael Hippler-Benscheidt für das zur Verfügung stellen der Spenderdaten, sowie einzelner bei Eurotransplant gemeldeter Empfängerdaten. Ohne seine Mithilfe wäre die Evaluierung einiger Risikofaktoren nicht möglich gewesen.

Einen herzlichsten Dank möchte ich Franz Riegler und meinem Großvater Josef Mochar aussprechen, die mit ihrer Korrektur und Verbesserungsvorschlägen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für den Beistand während der Erstellung der Dissertation, die Förderung meiner bisherigen schulischen und universitären Laufbahn und die große Unterstützung bedanken.