

**AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. H. J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Resektion im Vergleich zu Transplantation als kurative
Behandlungsoption für das Hepatozelluläre Karzinom
bei Patienten mit Zirrhose
Eine systematische Analyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

Der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von Andrea Proneth
aus Haugenried

2013

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Andreas A. Schnitzbauer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Koller
Tag der mündlichen Prüfung:	02.10.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Resektion	3
1.3 Transplantation	4
1.4 derzeitige Therapieempfehlung	6
2. Methoden	10
2.1 Literatursuche und Auswahl der Manuskripte	10
2.2 Endpunkte	11
2.3 Hypothesen	12
2.4 Statistische Methoden	12
3. Ergebnisse	14
3.1 Ergebnisse der Datenbanksuche	14
3.2 Einschätzung des Bias	20
3.3 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben	20
3.3.1 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben im Gesamtkollektiv	20
3.3.2 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben bei den direkt vergleichenden Studien	24
3.4 Leberfunktion	26
3.4.1 Leberfunktion im Gesamtkollektiv	26
3.4.2 Leberfunktion bei den direkt vergleichenden Studien	26
3.5 Prognostische Faktoren	27
3.5.1 Analytierte Prognostische Faktoren und Wertigkeit	28
3.5.2 Prognostische Faktoren im Gesamtkollektiv	29
3.5.3 Prognostische Faktoren bei den direkt vergleichenden Studien	30

<u>4. Diskussion</u>	<u>32</u>
4.1 Publikationsbedingte Probleme	32
4.2 Einfluss der prognostischen Faktoren	34
4.3 Einfluss von Morbidität, Mortalität und Wartelistenzeit	35
4.4 Einfluss von Bridging Therapien und Downstaging	39
4.5 Therapie im Vergleich zu den aktuellen Therapieempfehlungen und Therapievorschlag	40
<u>5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</u>	<u>43</u>
<u>6. Anhang</u>	<u>44</u>
6.1 Verzeichnis der Abbildungen	44
6.2 Verzeichnis der Tabellen	44
6.3 Verzeichnis der Abkürzungen	45
6.4 Literaturverzeichnis	46
7. Veröffentlichung	
8. Danksagung	
9. Erklärung	

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist inzwischen weltweit die sechst häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Ursache für Krebs bedingte Todesfälle. Außerdem ist das HCC mit bis zu 90% der häufigste primäre, maligne Lebertumor [1]. Die meisten der HCC Tumore entstehen auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung bzw. Zirrhose. Der Anteil beträgt 60-80%. Das Entstehen eines HCCs ohne Zirrhose ist selten und es handelt sich hierbei oft um Mischtumoren mit fibrolamellären oder cholangiozellulären Anteilen. Risikofaktoren für das HCC sind somit auch Faktoren, die eine Zirrhose begünstigen, also alkoholische oder nicht-alkoholische Steatose, alkoholische Lebererkrankung, Hämochromatose, Kupferspeicherkrankheit oder virale Hepatitis. Mit dem Anstieg der Hepatitis C Infektionen v.a. in den 60er und 70er Jahren durch i. v. Drogen Missbrauch, Anstieg der Sexualkontakte und steigende Bluttransfusionszahlen ohne die Möglichkeit zur Testung auf Hepatitis C ist folglich auch die Inzidenz des HCC angestiegen [2, 3]. Zu gut zwei Drittel sind hauptsächlich Männer vom HCC betroffen.

Bei der Therapie des HCC muss immer auch die Veränderung des Lebergewebes, angefangen bei einer Fibrosierung bis hin zum Vollbild der Zirrhose mit den daraus resultierenden Leberfunktionseinschränkungen in Betracht gezogen werden. Die beste Behandlungsmethode ist die Resektion des Tumors. Die Durchführbarkeit der Resektion ist jedoch abhängig vom Gesamtzustand des Patienten, vom Grad der Fibrose, einem eventuell vorhandenem portalen Hochdruck und somit der Leberfunktion sowie von der Größe, Verteilung und Lage der Tumoren innerhalb der Leber. Da die Tumoren oft asymptomatisch sind und eher spät als Zufallsbefund entdeckt werden und auch auf Grund der Leberfunktion kommt die Resektion nur für ca. 30% der HCC Patienten in Frage [4, 5].

Im Sinne einer Chemotherapie konnte nur für Sorafenib eine erfolgsversprechende Wirksamkeit – und auch hier bis dato nur in der Behandlung fortgeschrittener Tumoren ohne sonstige Therapieoption - nachgewiesen werden. Andere Substanzen zeigten nur ein relativ begrenztes Wirkspektrum. Auch bei Sorafenib konnte in randomisierten, Placebo kontrollierten Studien nur eine

Verlängerung des Gesamtüberlebens von 7.9 auf 10.7 Monate gezeigt werden und die Zeit bis zum Tumorprogress wurde von 2.8 auf 5.5 Monate verlängert [6].

Als weitere Therapieoptionen stehen Radiofrequenzablation (RFA) oder transarterielle Chemoembolisation (TACE) zur Verfügung. Beide Therapieoptionen werden sowohl mit kurativem Ansatz beim nicht resektablen Tumor, als auch im palliativen Ansatz verwendet. Außerdem kann mit diesen Therapien ein sogenanntes „Bridging“ oder „Downstaging“ bei einer geplanten Lebertransplantation durchgeführt werden. Sowohl RFA, als auch TACE sind abhängig von der Tumorgroße, der Tumorverteilung in der Leber, der Lage des Tumors innerhalb der Leber und in Bezug zu den größeren Lebergefäßen [7, 8]. Die RFA ist z. B. kaum bei subkapsulär gelegenen Tumoren durchzuführen, da hier die Gefahr der Verletzung von Nachbarorganen und der Tumorausbreitung nach intraperitoneal erhöht ist [9]. Die TACE ist auf Grund der Technik bei Pfortaderthrombose nicht durchführbar. Beide Therapien müssen meist mehrmals angewandt werden. Außerdem verbleibt bei größeren Tumoren oft ein vitaler Tumorrest. Die weitere Nachsorge und Erfolgskontrolle nach durchgeführter RFA oder TACE ist z. T. schwierig, da vitale von nekrotischen Tumorarealen durch eine normale Computertomographie (CT) nur schwer zu unterscheiden sind. Hier ist ein 3-Phasen CT oder besser eine Kernspintomographie (MRT) mit leberspezifischem Kontrastmittel notwendig. Eine Kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung kann ebenfalls bei der Entscheidungsfindung helfen. RFA und TACE werden mittlerweile weltweit regelmäßig bei der Therapie des HCC mit einigem Erfolg benutzt, ihr Nutzen für das Gesamtüberleben bleibt jedoch weiterhin unklar. Die Resektion bietet aber einen klaren Überlebensvorteil gegenüber der RFA [10] und TACE [11].

Für eine Bestrahlungstherapie besteht beim HCC kaum eine Behandlungsoption aufgrund der geringen Strahlentoleranz des Lebergewebes im Vergleich zu den Tumoren. Nach Durchführung einer selektiven, Katheter basierten intraarteriellen Applikation von Yttrium 90 Mikrosphären (SIRT) konnten jedoch kürzlich Ansprechraten von bis zu 57% gezeigt werden [12]. Die SIRT wird bisher nur im palliativen Ansatz durchgeführt.

Da die operative Tumorentfernung das Therapieregime mit den besten Ergebnissen für den Patienten darstellt, werden die Resektion und auch die Transplantation als spezielle Form der Resektion im Folgenden weiter erörtert.

1.2 Resektion

Wie bereits beschrieben ist die Resektion die effektivste Therapie beim HCC, ist aber nur bei ca. 30% der Patienten durchführbar. Anfangs waren ausgedehnte Leberresektionen mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. In den letzten Jahren wurden jedoch sowohl bei Diagnosestellung und der Abschätzung der Leberfunktion durch die Child-Pugh Einteilung, Limax oder Indocyanin Grün Test, als auch beim perioperativen und anästhesiologischen Management entscheidende Fortschritte erzielt. Auch durch Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik konnte der zu resezierende Anteil und der verbleibende Leberanteil größentechnisch zunehmend besser abgeschätzt werden. Außerdem wurden die operativen Methoden stetig verbessert. Zuletzt wurde der „in situ split“ als zweizeitige Resektion mit intraoperativer Pfortader Ligatur für primär nicht resektable Lebertumoren entwickelt, erzielte sehr gute Ergebnisse [13] und stellt somit die vielversprechendste Neuerung auf diesem Gebiet dar. Insgesamt konnte so die perioperative Mortalität in den letzten Jahren deutlich gesenkt und 5 Jahres Überlebensraten von bis zu 70% erreicht werden [14].

Die Resektabilität eines Lebertumors hängt von der Größe des Tumors, der Lage des Tumors, der Verteilung der Tumorknoten innerhalb der Leber sowie dem Ausmaß der zugrundeliegenden Leberschädigung ab. Außerdem sollten natürlich keine Lymphknotenmetastasen oder extrahepatische Metastasen vorhanden sein. Die Tumorlast sollte weniger als 75% betragen. In einer gesunden Leber sind 25-30% des ursprünglichen Leberparenchyms für eine ausreichende Leberfunktion nach Resektion notwendig. Bei einer CHILD A Zirrhose müssen mehr als 40% des ursprünglichen Leberparenchyms belassen werden, um eine ausreichende Funktion zu gewährleisten. Ansonsten kommt es postoperativ zu einem sogenannten „Small-For-Size“ Syndrom mit hoher Morbidität oder sogar zu einem zum Tode führenden postoperativen Leberversagen. Die Abschätzung der Größe des verbleibenden Leberanteils erfolgt präoperativ mittels Volumetrie anhand der durchgeführten Bildgebung, zumeist CT. Zur Erhöhung des verbleibenden Lebervolumens kann in gesunden Lebern eine Pfortader Embolisation oder eine zweizeitige Resektion zur Hypertrophie Induktion des verbleibenden Leberlappens durchgeführt werden. Um die Resektabilität abzuschätzen, sollte ein erfahrener Leberchirurg in Absprache mit einem Hepatologen die entsprechenden Befunde evaluieren. Bei sehr großen

Tumoren ist eine Resektion z. T. trotzdem gut möglich, da der Patient hierbei nur wenig funktionelles Lebergewebe verliert. Außerdem treten große HCC Tumoren meist eher ohne Zirrhose auf, sind weniger häufig mit Gefäßinvasion vergesellschaftet und das Alpha Feto Protein (AFP) als Tumormarker ist lediglich in etwa 50% der Patienten erhöht. Somit entsprechen HCC ohne Zirrhose einer etwas anderen Tumorbiologie als Tumoren, die mit einer Zirrhose einhergehen [15, 16]. Die 5 Jahres Überlebensraten bei HCC ohne Zirrhose betragen zwischen 40 und 50%, wobei das Rezidiv freie Überleben am ehesten auf Grund der anderen Tumorbiologie nur zwischen 25 und 31% beträgt [17, 18]. Prognostische Faktoren für ein Rezidiv sind vor allem Gefäßinvasion, Tumor Grading und der Resektionsstatus [19]. Die Resektion bei einer vorliegenden Zirrhose ist etwas schwieriger. Bei Child A Zirrhose ist eine Leberresektion in der Regel durchführbar, während bei einer Child C Zirrhose eine Resektion nicht mehr durchgeführt werden sollte. Die 5 Jahresüberlebensraten nach Resektion in Zirrhose werden in der Literatur sehr heterogen mit bis zu 60% in sehr ausgewählten Patientengruppen beschrieben. Dies ist abhängig vom Tumorstadium und der verbleibenden Leberfunktion. Nicht zuletzt wegen der zu Grunde liegenden Leberzirrhose wird jedoch von einem sehr hohen Rezidiv Risiko (bis zu 80% nach 5 Jahren [20]) nach Resektion gesprochen, da eine Leberschädigung die HCC Entstehung vorantreibt.

1.3 Transplantation

Die Lebertransplantation bei HCC in Zirrhose bietet im Vergleich zur Resektion einige Vorteile. Hier wird nicht nur eine R0 Resektion mit größtmöglichem Sicherheitsabstand durchgeführt, sondern zudem noch durch die Transplantation die vorbestehende Leberschädigung behoben. Durch die Transplantation werden sowohl sichtbare, als auch in der Bildgebung nicht detektierbare Tumoren entfernt. Somit werden Rezidive oder Tumorprogress von bisher nicht sichtbaren Tumorknoten vorgebeugt und die Zirrhose als Risikofaktor behoben. Außerdem kann die Transplantation auch durchgeführt werden, wenn eine Resektion anatomisch nicht möglich ist, der verbleibende Leberrest funktionell nicht ausreichen würde oder die Leberschädigung für eine Resektion zu weit fortgeschritten ist. Bei ausgewählten Patienten mit geringer Tumormasse werden 5 Jahresüberlebensraten von mehr als 70%, ebenso wie bei Patienten die ohne HCC transplantiert werden, beschrieben

[21, 22]. Zu diesen Auswahlkriterien zählen die sogenannten Mailandkriterien, die 1996 von Mazzaferro et al. implementiert wurden [23]. Bei Einhaltung dieser Kriterien können die Rezidivraten relativ niedrig gehalten werden. Die Mailandkriterien beinhalten einen einzelnen Tumorknoten von ≤ 5 cm Größe oder bis zu 3 Tumorknoten, die jeweils eine Größe von 3 cm nicht überschreiten dürfen. Außerdem darf weder eine makroskopische Gefäßinvasion, noch ein extrahepatisches Tumorwachstum vorliegen. Diese Kriterien wurden international schnell in die Bedingungen zur Listung von Patienten zur Transplantation sowohl vom United Network for Organ Sharing (UNOS), als auch von Eurotransplant (ET) in das Staging System zur Organverteilung aufgenommen. Bei der Transplantation besteht jedoch das Problem der lebenslang nötigen Immunsuppression, die selbst z.T. kanzerogene Wirkungen hat. Hierbei ist vor allem Cyclosporin als einer der weitverbreitetsten immunsuppressiven Stoffe zu nennen, bei dem von vermehrt auftretenden Hauttumoren und erhöhten Rezidivraten berichtet wird. Im Gegensatz hierzu wird der „Anti-Tumor Effekt“ von Rapamycin derzeit in der SILVER Studie untersucht [24]. Patienten auf der Warteliste werden bei einem Tumorprogress über die festgelegten Kriterien hinaus von der Warteliste genommen. Dies sind sog. „drop-outs“. Um einen Progress zu verhindern werden während der Wartezeit verschiedene Therapien zur Überbrückung angewandt. Diese „Bridging“ Therapien beinhalten RFA, TACE aber auch in seltenen Fällen die Resektion. Diese Therapien können auch zum „Downstaging“, also zur Verkleinerung des Tumors angewandt werden.

Die jedoch insgesamt sehr guten Ergebnisse nach Transplantation entsprechen auch der Entwicklung der letzten Jahrzehnte, in denen Organverluste durch die Erfolge in der immunsuppressiven Therapie durch Abstoßungen und Primärversagen nach Transplantation deutlich vermindert werden konnten. Außerdem wurden die Indikationen ausgeweitet und durch die Verbesserungen im perioperativen Management wurde es möglich immer mehr und auch immer kränkere Patienten zu transplantieren. Dies führte zum Anstieg der Transplantationszahlen und somit auch an benötigten Organen. Außerdem wird viel über die Ausweitung der Kriterien zur Listung zur Transplantation bei HCC diskutiert. Hier stehen vor allem die „up to 7“ Kriterien [25] und die University of California, San Francisco (UCSF) Kriterien im Vordergrund [26]. Hier wird eine Größe von bis zu 6.5 cm eines singulären Tumorknotens akzeptiert. Außerdem können bis zu 3 Tumorknoten bestehen, wobei der Größte maximal 4.5 cm Durchmesser haben darf und der

Maximaldurchmesser von allen drei zusammen 8 cm. Auch bei diesem System darf kein extrahepatischer Tumornachweis vorliegen und auch keine makroskopische Gefäßinvasion.

Derzeit werden die Wartelisten für Organe aus verschiedensten Indikationen immer länger, während die Zahl an zur Verfügung stehenden Spendern eher abnimmt (UNOS und ET Datenbank). Dies wirft die Frage auf, ob HCC Patienten weiter transplantiert werden sollen, oder ob man mit Hilfe der Resektion bei Patienten für die beide Therapieoptionen in Frage kommen nicht ähnliche Ergebnisse erzielen kann.

1.4 derzeitige Therapieempfehlungen

Für das HCC sind über die Jahre verschiedene Staging Systeme entwickelt worden, nach denen die Therapie angepasst wurde. Meist basierten diese Systeme jedoch auf sehr kleinen Studien, die an Hand retrospektiver Daten erhoben wurden. Hier ist zunächst das klassische TNM (Tumor, Node, Metastases) Modell zu nennen. Hier wird aber nur anhand der Tumorkriterien Ausdehnung, Tumorgöße, Gefäßinvasion sowie Lymphknotenstatus und Metastasen unterschieden. Die prognostische Aussagekraft dieses Systems vor allem für frühe und intermediäre HCCs ist jedoch deutlich eingeschränkt, da hierbei keine Aussage über die Leberfunktion und den zugrundeliegenden Patientenstatus gemacht wird [27]. Daher wurden Staging Systeme entwickelt, die auch die Leberfunktion mit einbezogen. Eines der weitverbreitetsten war die sog. Okuda Klassifikation, die bereits 1985 veröffentlicht wurde [28]. Hier gingen neben der Tumorgöße auch Aszites, Albumin und Bilirubin in die Einteilung mit ein (Tab. 1).

Tabelle 1: Okuda Klassifikation

Parameter	Positiv	Negativ
Tumorgöße in % des Lebertolumens	≥ 50	< 50
Aszites	vorhanden	Nicht vorhanden
Albumin (g/l)	≤ 30	> 30
Bilirubin (mg/dl)	≥ 3	< 3

Stadium I: alle negativ, Stadium II: 1 oder 2 positiv, Stadium III: 3 oder 4 positiv

Da bei der Okudaklassifikation jedoch bei der Tumorgröße nur zwischen Befall größer und kleiner 50% des Lebervolumens unterschieden wird, ist auch diese Klassifikation für frühe HCCs, die durch bessere Diagnostik und Screening Verfahren nun die Mehrzahl darstellen, nicht aussagekräftig.

Die Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) hat daraufhin ein System vorgeschlagen, welches sowohl den Gesamtzustand des Patienten (Performance Status PST), die Leberfunktion an Hand der Child-Pugh Einteilung sowie die Tumorgröße, Multifokalität und Gefäßinvasion mit in Betracht zieht (Tab. 2).

Tabelle 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) Klassifikation

Stadium	PST	Tumor Status	Leberfunktion
Stadium A: frühes HCC			
A1	0	Singulär, ≤ 5 cm	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	0	Singulär, ≤ 5 cm	Portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	0	Singulär, ≤ 5 cm	Portale Hypertension, erhöhtes Bilirubin
A4	0	Max. 3 Knoten < 3 cm	Child-Pugh A-B
Stadium B: intermediäres HCC	0	Multifokal oder > 5 cm	Child-Pugh A-B
Stadium C: fortgeschrittenes HCC	1-2	Gefäßinvasion oder extrahepatische Manifestation	Child-Pugh A-B
Stadium D: HCC im Endstadium	3-4	alle	Child-Pugh A-C

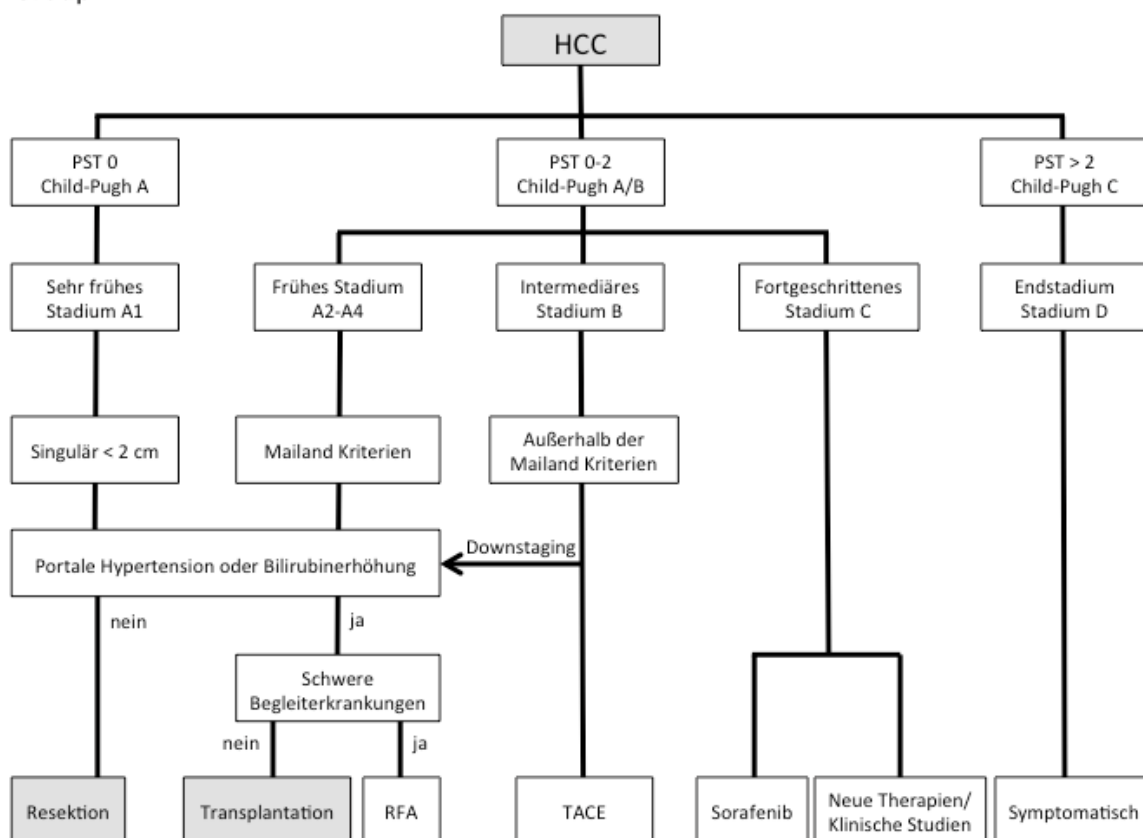
Stadium A und B: alle Kriterien sollten zutreffen, Stadium C: mindestens ein Kriterium, PST 1-2 oder Tumor Status

Stadium D: mindestens ein Kriterium, PST 3-4 oder Child-Pugh C

PST: Performance Status des Patienten

In diesem System werden so zu sagen die Mailandkriterien mit der Leberfunktion und dem Patientenzustand kombiniert. Daher hat dieses auch für frühe HCC eine Aussagekraft und anhand der Einteilung wurde ein Behandlungsschema für das HCC etabliert [29] (Abb. 1).

Abbildung 1: BCLC Behandlungsschema, modifiziert nach der Barcelona Clinic Liver Cancer Group



Das Behandlungsschema wurde weltweit schnell akzeptiert und angewandt. Bei Einhaltung dieser sehr strikten Kriterien wurden sowohl mit Resektion als auch mit Transplantation sehr gute Ergebnisse erzielt. Da jedoch gehäuft Veröffentlichungen bezüglich Resektion oder Transplantation außerhalb dieser Kriterien mit annehmbaren Ergebnissen gemacht wurden (wenn auch meist nur retrospektive Analysen von kleinen Patientenkollektiven) kam es zur Diskussion einiger Punkte dieses Behandlungsschemas. Hier ist vor allem die Einteilung nach den UCSF Kriterien zu nennen, wobei hiermit in Transplantation und Resektion akzeptable Ergebnisse erzielt werden konnten [26, 30]. Es wurden auch Studien publiziert, die einen Überlebensvorteil nach Resektion von multifokalen HCCs zeigten [31, 32]. Nichts desto trotz wird das BCLC Schema weiterhin als Standard zur Behandlung empfohlen. In Zürich wurde 2010 ein Expertentreffen bezüglich Lebertransplantation beim HCC Patienten abgehalten. Die hier vorgebrachten Empfehlungen wurden erst kürzlich veröffentlicht [33] und betreffen die Leistungskriterien sowie das Patientenmanagement vor und nach Transplantation. Eine allgemeine Therapieempfehlung wurde nicht ausgesprochen. Zur Evaluation der Datenlage und Evidenz sowie zur Schaffung einer Entscheidungsgrundlage wie Patienten mit HCC in Zirrhose in Zeiten des Organmangels zukünftig behandelt werden sollten, wurde diese Analyse durchgeführt.

2. Methoden

2.1 Literatur Suche und Auswahl der Manuskripte

Die Literatursuche wurde innerhalb der gängigen Datenbanken Medline, Pubmed und Cochrane durchgeführt. Die systematische Literatursuche und Analyse erfolgte nach den Richtlinien des PRISMA Statements [34]. Gesucht wurde anhand der MeSH (medical subject headings) terms bzw. Begriffe „hepatocellular carcinoma“, „liver resection“ und „liver transplantation“ mit der Bedingung „and“ als Operator. In Betracht gezogen wurden nur Studien, die zwischen 1990 und 2011 publiziert wurden, da die Relevanz von Studien vor 1990 aufgrund der massiven Verbesserung der operativen Therapie sowie in der Transplantationsmedizin für die derzeitige Behandlung kaum gegeben ist. Die Suche wurde außerdem limitiert auf erwachsene Patienten und auf Publikation in englischer Sprache. Publikationen aus Tierversuchen wurden ausgeschlossen und nur humane Daten heran gezogen. Alle Titel der Publikationen wurden durch zwei Personen bewertet und bei relevanten Titeln eine weitere Durchsicht der Abstracts durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Reviews, Fallberichte und Editorials oder Duplikate. Bei den ausgewählten Studien innerhalb dieser Kriterien wurden die Volltexte anschließend analysiert. Von allen passenden Publikationen wurde das Literaturverzeichnis nach Studien durchsucht, die bei der Primärsuche evtl. nicht erfasst wurden. Veröffentlichungen, die Lebertransplantation und Resektion bei anderen Tumorentitäten als das HCC behandelten, z. B. das fibrolamelläre Karzinom oder das cholangiozelluläre Karzinom, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden Studien ausgeschlossen, die in ihrer Analyse inzidentelle HCC beinhalteten, wenn die Werte einer Untergruppenanalyse nicht angegeben waren. Studien, die das Ergebnis von Resektion oder Transplantation bei einem HCC Rezidiv analysierten wurden genauso ausgeschlossen wie Studien, die eine Notfalltransplantation bei Leberversagen nach erfolgter Resektion untersuchten. Wenn vor allem die sogenannten „bridging“ Therapien vor Transplantation untersucht wurden, kamen die entsprechenden Veröffentlichungen nicht für die weitere Analyse in Frage. Die beiden Interventionen sollten bei Patienten durchgeführt worden sein, für die beide Therapieoptionen in Frage kamen. Somit sollte eine Leberzirrhose dem HCC zugrunde liegen. Wenn über Daten von Untergruppen ausreichend berichtet wurde,

konnten auch Studien, die sowohl nicht zirrhotische als auch zirrhotische Patienten analysierten herangezogen werden.

Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden unabhängig von der Kollektivgröße herangezogen. Der minimal geforderte Datensatz zum Einschluss beinhaltete die Patientenzahl, eine klare Definition der Behandlungsmodalität und eine hinreichende Dokumentation der Überlebensdaten. Die Datenextraktion wurde von einer zweiten Person validiert.

Ursprünglich wurde die Literatursuche mit der Absicht durchgeführt eine Metaanalyse zu konzipieren. Daher wurde die Suche auf kontrolliert randomisierte Studien die beide Therapieoptionen vergleichend behandelten beschränkt. Bis dato wurde jedoch kein einziges kontrolliert randomisiertes Experiment zu diesem Thema durchgeführt und publiziert. Um die derzeit bestehende Datenlage und Evidenz bezüglich dieser Therapieoptionen zu erfassen, wurde die Suche daraufhin wie beschrieben durchgeführt und auch Studien herangezogen, die jeweils nur eine der beiden Therapieoptionen in einem Patientenkollektiv für die beide in Frage kommen mit heran gezogen.

Um eine Übersicht zu gestalten, wurden die Daten aller eingeschlossenen Veröffentlichungen gepoolt und zusammen analysiert. Zur genaueren Analyse der Datenlage wurden nur Studien heran gezogen die Resektion und Transplantation direkt vergleichend behandelten. Hierbei musste jedoch das 5-Jahresüberleben sowie das Rezidiv freie Überleben, die Tumorgröße, Zahl der Tumorknoten und die Gefäßinvasion angegeben worden sein.

Zum Abschätzen der Qualität der Studien und des Bias erfolgte eine Evaluation nach den Empfehlungen des Cochrane Handbuchs Version 5.1.0, Kapitel 8.

2.2 Endpunkte

Unser Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) nach 3 und 5 Jahren. Sekundäre Endpunkte waren das Rezidiv freie Überleben (DFS) nach 3 und 5 Jahren sowie prognostische Faktoren wie Tumorgröße, Anzahl der Tumorknoten, Gefäßinvasion, Tumor Grading, Alter der Patienten, MELD Score, Mailand Kriterien und AFP Werte. Außerdem wurde das Stadium der Leberzirrhose ausgedrückt und klassifiziert durch den Child-Pugh Score bzw. Stadium A – C heran gezogen.

2.3 Hypothesen

Die Hypothese war, dass die derzeitige Studienlage keine Belege für einen Vergleich von Resektion und Transplantation bei HCC in Zirrhose liefert. Außerdem nahmen wir an, dass die verfügbaren Daten zeigen würden, dass Patienten nicht bei vergleichbarer Leberfunktion oder bei vergleichbarem Tumorstadium behandelt werden. Die Daten sollten eine Entscheidungsgrundlage bieten, wie HCC in Zirrhose zukünftig behandelt werden sollten.

2.4 Statistische Analyse

Das 3-Jahres Gesamtüberleben (Rezidiv freie Überleben) ergibt sich aus der Prozentzahl an Patienten, die 3 Jahre nach Transplantation oder Resektion noch am Leben (am Leben und ohne Rezidiv) sind. Gleiches gilt auch für das 5-Jahres Gesamtüberleben oder Rezidiv-freie Überleben. Da keine prospektiv randomisierten Studien existieren, ist es nicht möglich Hazard Ratios mit allgemein gültigen Methoden für eine Meta-Analyse, wie z.B. Fixed Effekt Modelle oder Forest Plots, zu berechnen und für den Vergleich von Resektion und Transplantation darzustellen. Daher stellen wir die Überlebensraten und die zugehörigen Standardabweichungen von den einzelnen Transplantations.- oder Resektionsstudien zusammen mit einem entsprechenden gepoolten Schätzer als zusammenfassende Statistik dar. Bei den meisten Artikeln wurde keine Aussage zur Unsicherheitsspanne gemacht. Darum berechneten wir die Standardabweichungen für jede Überlebensrate als Standardabweichung für Proportionen. Zusammenfassende Statistiken wurden durch die Formel für gepoolte Proportionen unter Einbeziehung der Studiengröße berechnet. Demzufolge wurden die Gesamtüberlebensraten und DFS Raten benutzt, um einen Plot zu gestalten, der vergleichbar mit einem Forest Plot ist. Die horizontalen Balken in den Plots entsprechen dem Umfang des Konfidenzintervalls (CI). Wir verwendeten ein Konfidenzintervall von 95% in unserer Analyse. Die Größen der viereckigen Boxen sind proportional zur Patientenzahl der jeweiligen Studie wobei die Position der viereckigen Boxen den Anteil derjenigen Patienten wiedergibt die nach 3 bzw. 5 Jahren noch am Leben oder am Leben und Rezidiv frei sind. Die Anordnung der Studien innerhalb der Plots erfolgte chronologisch nach dem Jahr der Publikation.

Die prognostischen Faktoren wurden als Median Werte für Anteile und als Mittelwerte für Mittelwerte angegeben. Anteile wurden mit dem Mann-Whitney Wilcoxon Test und Mittelwerte mit dem Welch's t-Test verglichen.

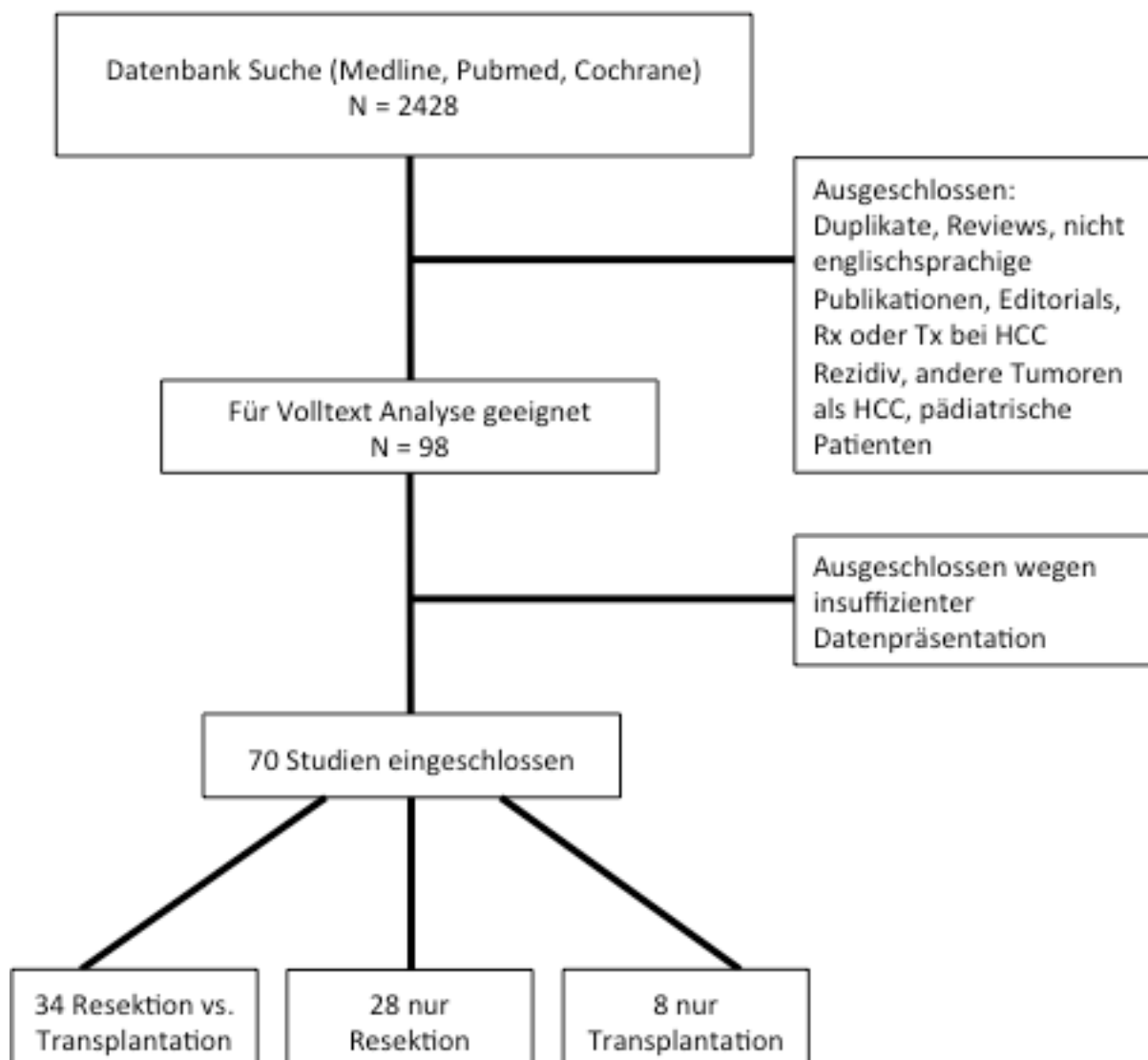
Zur Analyse wurde die R Version 2.14.1 von R Foundation for Statistical Computing zusammen mit dem Zusatzpaket rmeta verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Datenbanksuche

Die Datenbanksuche ergab insgesamt 2428 Treffer (N=1338 für Pubmed, N=34 für Cochrane, N=1056 für Medline). Bei nur 98 davon waren die Kriterien zur Volltextanalyse erfüllt. Davon wiederum entsprachen nur 70 den gesetzten Einschlusskriterien (Abb.2).

Abbildung 2: Auswahl Schema



Bis dato wurde keine kontrolliert randomisierte Studie zu diesem Thema durchgeführt und auch kein entsprechendes Protokoll zu einer derartigen Studie veröffentlicht. Bisher wurden nur retrospektive Datenanalysen durchgeführt. Zudem wurde nur bei 10 Studien eine „intention to treat“ (ITT) Analyse durchgeführt [35-44].

Direkt vergleichend behandelt wurden die beiden Therapieoptionen Resektion und Transplantation nur in 34 der analysierten Publikationen [35-40, 42-69]. Davon wiederum konnte nur aus 5 Studien ein ausreichender Datensatz zur genauen und detaillierten Analyse extrahiert werden [39, 51, 55, 59, 67]. Achtundzwanzig Veröffentlichungen behandelten nur die Resektion bei zirrhotischen Patienten [20, 41, 70-95], wobei 6 Studien davon 2 separate Datensätze zur Resektion präsentierten. Nur die Transplantation als Behandlung bei resezierbaren Patienten wurde von 8 Studien beschrieben [23, 26, 96-101]. Die entsprechenden eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien

Erstautor	Journal	Jahr der Publikation	Intention to treat Analyse	Studien Zeitraum	Patienten Zahl Resektion	Patienten Zahl Transplant	Für prognostischen Wert analysierte Faktoren
Iwatsuki	Ann of Surg	1991		1980-1989	76	105	Univariate Analyse signifikant: Zirrhose in LR, Makrovaskuläre Invasion, R1 Resektion, Tumor Zahl Univariate Analyse nicht signifikant: Zirrhose in LT
Bismuth	Ann of Surg	1993		1980-1991	60	60	Multivariate Analyse signifikant: Makrovaskuläre Invasion, Tumor Größe, Tumor Zahl
Mazzaferro	NEJM	1996		1991-1994	.	48	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, AFP Tumor Größe, Tumor Zahl
Michel	J Hepatol	1997		1984-1994	102	95	
Colella	Transplant Int	1998		1989-1997	41	55	
Otto	Ann of Surg	1998		1987-1996	52	50	Multivariate Analyse signifikant: Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe
Philosophe	J of Gastroint Surg	1998		1981-1996	67	60	Multivariate Analyse signifikant: Mikrovaskuläre Invasion in LR Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Zirrhose, Tumor Größe, Tumor Grading, Tumor Zahl
Llovet	Hepatology	1999	ja	1989-1997	77	87	Multivariate Analyse signifikant: portale Hypertonie Multivariate Analyse nicht signifikant: Tumor Zahl
Figueras	J Am Coll Surg	2000		1990-1999	35	85	Multivariate Analyse signifikant: Makrovaskuläre Invasion für DFS Multivariate Analyse nicht signifikant: Child A vs. B, Mikrovaskuläre Invasion, Makrovaskuläre Invasion für OS, AFP, Tumor Größe
De Carlis	Transpl Proc	2001		1985-1999	154	121	Multivariate Analyse signifikant: Patientenalter, Child A vs. B, AFP
Yao	Hepatology	2001		1988-2000	.	70	Univariate Analyse signifikant: Patientenalter > 55, Tumor Größe >10cm Univariate Analyse nicht signifikant: Child A vs. B, Mikrovaskuläre Invasion, AFP > 500ng/ml, Tumor Grading
Fisher	Clin Transpl	2002		1997-2001	.	18	
Kanematsu	Surgery	2002		1985-2000	303	.	
Shabahang	Ann Surg Oncol	2002		1997-2000	44	65	Multivariate Analyse nicht signifikant: Tumor Größe
Belghiti	Ann of Surg	2003		1990-2001	.	70	
Bigourdan	Liver Transpl	2003	ja	1991-1999	20	17	Univariate Analyse signifikant: Mikrovaskuläre Invasion für DFS Univariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Mikrovaskuläre Invasion für OS, AFP, Tumor Zahl
Cha	Ann of Surg	2003		1989-2001	36	.	
Ercolani	Ann of Surg	2003		1983-1999	224	.	Multivariate Analyse signifikant: Tumor Zahl Multivariate Analyse nicht signifikant: Child A vs. B, Mikrovaskuläre Invasion, AFP Tumor Größe

Grazi	Aliment Pharmacol Ther	2003		1981-2002	308	.	Univariate Analyse signifikant: Child A vs. B. für OS, Makrovaskuläre Invasion für OS, Mikrovaskuläre Invasion für OS, AFP <20ng/ml für OS, Tumor Zahl für OS Univariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Tumor Größe, Tumor Grading
Jaeck	Liver Transpl	2004		1986-1999	85	.	
Sala	Liver Transpl	2004		1995-2003	17	.	
Todo	Ann of Surg	2004		1989-2003	.	316	Multivariate Analyse signifikant: AFP < 200ng/ml, MELD < 20 für OS, Tumor Größe > 5cm für DFS
Margarit	Liver Transpl	2005		1988-2002	37	36	
Pierie	Ann Surg Oncol	2005	ja	1970-1997	81	33	Multivariate Analyse signifikant: Tumor Grading Multivariate Analyse nicht signifikant: Zirrhose, AFP
Cucchetti	Liver Transpl	2006		1997-2004	154	.	Multivariate Analyse signifikant: MELD
John	Dig surg	2006		1989-2004	30	.	Multivariate Analyse signifikant: AFP >50 ng/ml, Tumor Grading
Shah	Surgery	2007		1992-2004	193	.	Multivariate Analyse signifikant: Makrovaskuläre Invasion, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe, Tumor Grading, Tumor Zahl
Baccarani	Transpl Proc	2007		1996-2005	38	48	Multivariate Analyse signifikant: Patientenalter für DFS, Behandlung LR vs. LT, Child A vs. B für OS Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter für OS, Child A vs. B für DFS, Mikrovaskuläre Invasion
Hubert	Hepatogastro enterol	2007		1987-2003	26	.	Multivariate Analyse signifikant: Patientenalter, Zirrhose, Mikrovaskuläre Invasion für DFS, Tumor Grading, Tumor Zahl
Hwang	Liver Transpl	2007		1997-2006	.	200	
Moon	Dig Dis	2007		1995-2005	100	17	
Pandey	Ann Surg Oncol	2007		1995-2006	166	.	Multivariate Analyse signifikant: Zirrhose, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Zahl Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, AFP
Perry	Liv Int	2007		1998-?	43	40	Multivariate Analyse signifikant: Makrovaskuläre Invasion, AFP >50ng/ml, Tumor Größe, Tumor Zahl
Poon	Ann of Surg	2007	ja	1995-2004	204	43	Univariate Analyse signifikant: Behandlung LR vs. LT, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe >3cm, Tumor Zahl
Shah	Ann Surg Oncol	2007	ja	1995-2005	121	140	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Behandlung LR vs. LT, MELD, Tumor Größe, Tumor Zahl
Shah	J Gastrointest Surg	2007		1993-2004	24	.	Multivariate Analyse signifikant für DFS: Makrovaskuläre Invasion, R1 Resektion Multivariate Analyse nicht signifikant für DFS: Tumor Größe, Tumor Grading, Tumor Zahl
Takahashi	Dig Dis	2007		1999-2004	53	.	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, AFP, Tumor Größe, Tumor Zahl
Taura	Surgery	2007		1990-2003	293	.	Multivariate Analyse signifikant: Zirrhose, Child A vs. B für OS, Mikrovaskuläre Invasion für OS, AFP <100ng/ml für OS, Tumor Größe < 3cm für OS, Tumor Zahl für OS Multivariate Analyse nicht signifikant: Child A vs. B für DFS, AFP < 100ng/ml für DFS, Tumor Grading
Vennarecci	Transpl Proc	2007		2001-2006	.	37	
Borie	J Surg Oncol	2008		1997-1998	82	24	
Chirica	Arch Surg	2008		1998-2004	20	.	

Del Gaudio	Am J of Transpl	2008	ja	1996-2005	80	147	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, AFP >20ng/ml, Tumor Grading, Tumor Zahl
Facciuto	Ann Surg Oncol	2008		1995-2005	23	32	Multivariate Analyse signifikant: Behandlung LR v. LT, Tumor Größe >7cm, Tumor Grading Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Child A vs. B, AFP, MELD
Ikegami	Transplantati on	2008		2001-2006	41	.	
Obed	Langenbecks Arch of Surg	2008		1995-2000	36	7	
Rayya	Transpl Proc	2008		2001-2006	65	11	
Scatton	Liver Transpl	2008		1987-2006	20	.	
Teh	Am J of Surg	2008		1995-2005	25	.	Multivariate Analyse signifikant: MELD
Cherqui	Ann of Surg	2009	ja	1990-2007	67	.	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Mikrovaskuläre Invasion, AFP, Tumor Grading
Cucchetti	Ann Surg Oncol	2009		1997-2006	204	.	Multivariate Analyse signifikant: mikrovaskuläre Invasion, AFP>60ng/ml, Tumor Zahl Multivariate Analyse nicht signifikant: Tumor Größe >3cm, Tumor Grading
Delis	HPB	2009		2002-2008	32	.	Multivariate Analyse signifikant: Tumor Größe, Tumor Grading Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Child A vs. B, AFP, MELD
Facciuto	HPB	2009	ja	1997-2007	51	106	Multivariate Analyse signifikant: MELD, Tumor Größe >3cm Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Behandlung LR vs. LT, Tumor Zahl
Hsu	World J Surg	2009		1991-2005	1017	.	
Nathan	Ann of Surg	2009		1988-2005	788	.	Multivariate Analyse signifikant: Patientenalter, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe >2cm, Tumor Zahl Multivariate Analyse nicht signifikant: Tumor Grading
Nathan	HPB	2009		1985-2008	245	134	
Park	Transpl Proc	2009		1994-2007	213	.	Multivariate Analyse signifikant: Zirrhose für DFS, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe >5cm für DFS, Tumor Zahl für OS Multivariate Analyse nicht signifikant: Zirrhose für OS, Tumor Größe > 5cm für OS, Tumor Zahl für DFS
Ruzzenente	J Gastrointest Surg	2009		1991-2007	136	8	Univariate Analyse signifikant: Child A vs. B, Makrovaskuläre Invasion, Tumor Größe, Tumor Zahl Univariate Analyse nicht signifikant: AFP
Sotiropoulos	Dig Dis Sci	2009		1998-2007	61	60	Multivariate Analyse signifikant: MELD, Tumor Größe, Tumor Grading
Dahiya	Surgery	2010		1983-2002	259	.	Multivariate Analyse signifikant: Child A vs. B für OS, AFP<15ng/ml, Tumor Größe > 2cm Multivariate Analyse nicht signifikant: Child A vs. B für DFS
Fan	Am J of Surgery	2010		1995-2006	135	44	Multivariate Analyse signifikant: Zirrhose, Mikrovaskuläre Invasion, AFP >400ng/ml, Tumor Größe, Tumor Zahl >3 Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Tumor Grading
Gassmann	World J Surg	2010		1997-2007	24	.	
Kim	Hepatogastro enterol	2010		1995-2007	176	102	

Lee	J of Surg Oncol	2010		1997-2007	130	78	Univariate Analyse signifikant: Behandlung LR vs. LT für DFS, Mikrovaskuläre Invasion, Tumor Größe für OS Univariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter >55, Behandlung LR vs. LT für OS, Child A vs. B, AFP, Milan Kriterien, Tumor Größe für DFS, Tumor Zahl
Mizuno	Transplantation	2010		2002-2006	.	29	
Zhou	J Cancer Clin Oncol	2010	ja	2003-2007	1018	89	Multivariate Analyse signifikant: Behandlung LR vs. LT, Mikrovaskuläre Invasion, AFP < 20ng/ml, Tumor Größe plus Zahl
Canter	Am J Clin Oncol	2011		2002-2005	94	92	Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, AFP, MELD, Tumor Größe, Tumor Grading
Fan	Br J of Surg	2011		1995-2008	408	50	Multivariate Analyse signifikant: Patientenalter >65, Mikrovaskuläre Invasion Multivariate Analyse nicht signifikant: Behandlung LR vs LT, Child A vs. B, AFP
Koniaris	Ann of Surg	2011	ja	1999-2009	106	257	
Lee	J Clin Gastroenterol	2011		2008-2008	124	.	Multivariate Analyse signifikant: Mikrovaskuläre Invasion, AFP < 20ng/ml, Tumor Größe Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Child A vs. B, Tumor Zahl
Muscari	Worl J Surg	2011		1990-2006	49	.	Multivariate Analyse signifikant: Makrovaskuläre Invasion, R1 Resektion Multivariate Analyse nicht signifikant: Patientenalter, Mikrovaskuläre Invasion

Geordnet nach Publikationsjahr und anschließend Erstautor alphabetisch, LR = Leberresektion, LT = Lebertransplantation

3.2 Einschätzung des Bias

Insgesamt muss das Risiko von Bias bei den Studien als relativ hoch angesehen werden. Da nur retrospektive Datenbankanalysen durchgeführt wurden erfolgte natürlich in keiner der Studien eine Randomisierung. Die Auswahlkriterien für die beiden Behandlungsoptionen werden z.T. beschrieben, bleiben aber zum Großteil unklar. Somit besteht ein hohes Risiko an Selektion Bias. Außerdem war eine Verblindung der Patienten, als auch der behandelnden Ärzte beim dem Vergleich von Resektion und Transplantation und auch auf Grund der retrospektiven Datenauswertung nicht möglich. Dies entspricht einem hohen Risiko an Performance Bias. Andererseits erhielten alle Patienten eine der klinischen Realität entsprechende Behandlung. Keiner der Patienten oder der behandelnden Ärzte erhielt oder führte die Behandlung durch im dem Wissen dass diese zwei Behandlungsoptionen vergleichend untersucht würden. Somit ist der Effekt dieses Bias als eher gering anzusehen. Im Gegensatz hierzu beschrieb jedoch keine der eingeschlossenen Studien eine Verblindung bei der Datenauswertung. Somit ist hier von einem eher hohen Risiko des Detektion Bias auszugehen. Beim Attrition Bias ist eine Einschätzung eher schwierig. Meist wurde nicht klar über Mortalität, Morbidität, Todesursache und über Patienten, bei denen die Nachuntersuchungsphase nicht vollständig durchgeführt wurde berichtet bzw. keine Stellungnahme dazu abgegeben. Somit kann hier kaum eine Einteilung bezüglich des Risikos vorgenommen werden. In Bezug auf das Risiko des Reporting Bias kann ebenfalls schwer eine Aussage getroffen werden. Auf Grund der retrospektiven Datenbankauswertungen wurde natürlich bei keiner der Studien zuvor ein Studienprotokoll veröffentlicht. Selective Outcome reporting kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3.3 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben

3.3.1 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben im Gesamtkollektiv

Zum Vergleich des Gesamtkollektivs wurden die Daten von insgesamt 70 Studien ausgewertet. Bei insgesamt 61 Studien waren Datensätze zu Resektion zu analysieren, diese wurden aus 9099 Patienten über alle Studien generiert. Bei 42

Studien wurden Datensätze zur Transplantation angegeben die aus Auswertungen der Daten von 3115 Patienten erhoben wurden. Durch die sehr heterogene Datenpräsentation stehen jedoch für die Auswertungen der Einzelfaktoren jeweils nur deutlich weniger Datensätze zur Verfügung.

Bei den meisten Studien wurde das Gesamtüberleben sowie das Rezidiv freie Überleben nach 3 und 5 Jahren angegeben. Zum Teil wurden jedoch auch 1 Jahres Werte oder 4 Jahres Werte angegeben.

Das 3 und 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv freie Überleben (DFS) im Vergleich von Resektion zu Transplantation ist in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv freies Überleben (DFS) nach 3 und 5 Jahren

	Resektion	Transplantation	p-Wert
OS nach 3 Jahren	65.9% (N=37, PN=4166)	66.4% (N=22, PN=1751)	0.66
OS nach 5 Jahren	49.4% (N=47, PN=5807)	60.9% (N=24, PN=1755)	<0.001
DFS nach 3 Jahren	45.9% (N=31, PN=3768)	62.0% (N=17, PN=1200)	<0.001
DFS nach 5 Jahren	33.9% (N=38, PN=4274)	58.0% (N=20, PN=1247)	<0.001

OS = Gesamtüberleben, DFS = Rezidiv freies Überleben, N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl

Hier ist nach 3 Jahren noch kein Unterschied im OS zu sehen mit einer Gesamtüberlebensrate von 65,9% bei Resektion und 66,4% bei Transplantation. Nach 5 Jahren scheint im Gesamtüberleben die Gruppe der transplantierten Patienten bevorzugt zu sein; dies ist jedoch nicht signifikant. Bei DFS jedoch zeigt sich bereits nach 3 Jahren ein Vorteil für die Gruppe der Transplantierten und verdeutlicht sich nach 5 Jahren mit DFS 33,9% für Resektion und 58,0% für Transplantation. In Abbildung 3 und 4 ist dies für OS und DFS graphisch dargestellt.

Abbildung 3: Gesamtüberleben (OS) nach 3 und 5 Jahren

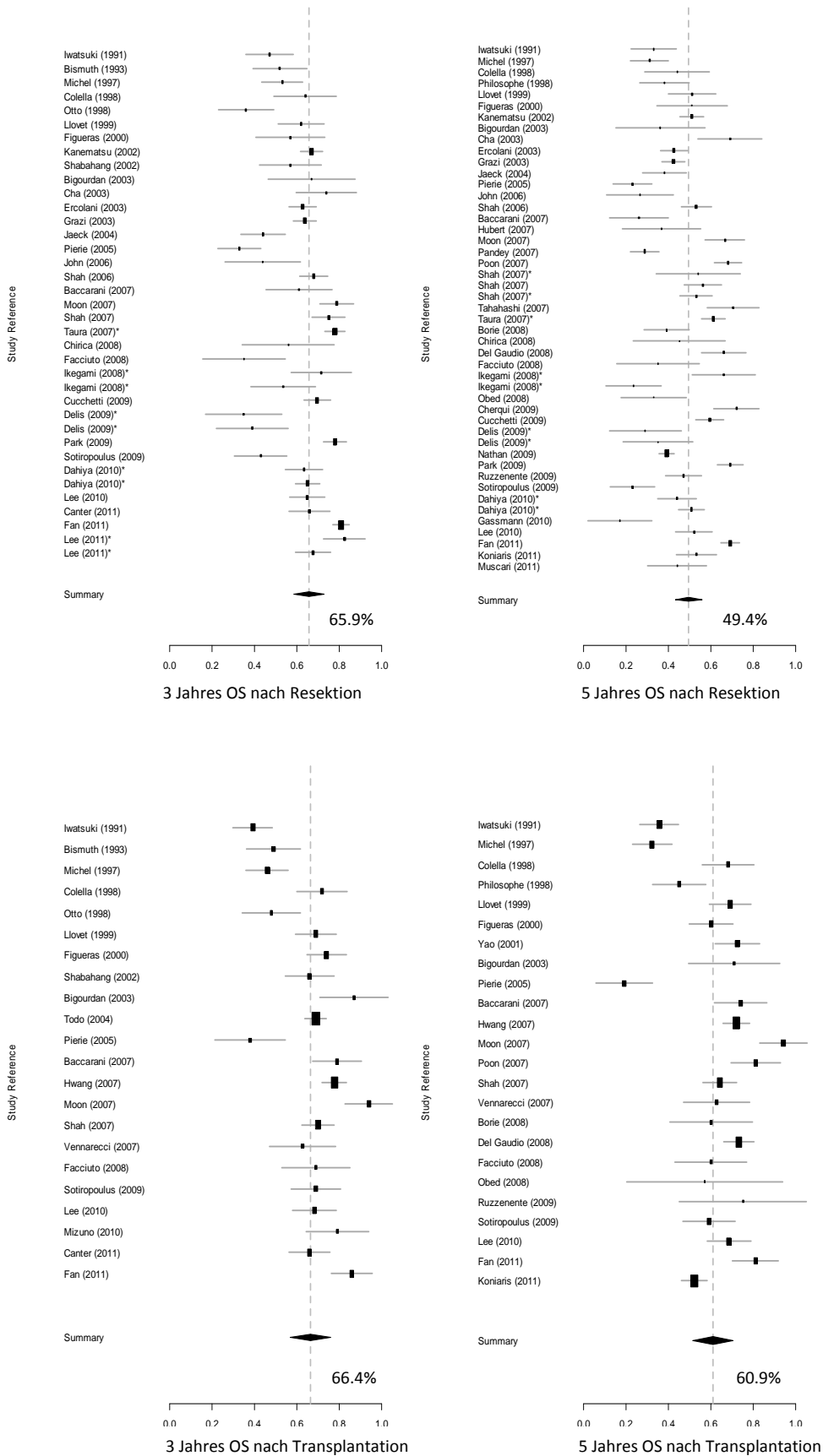
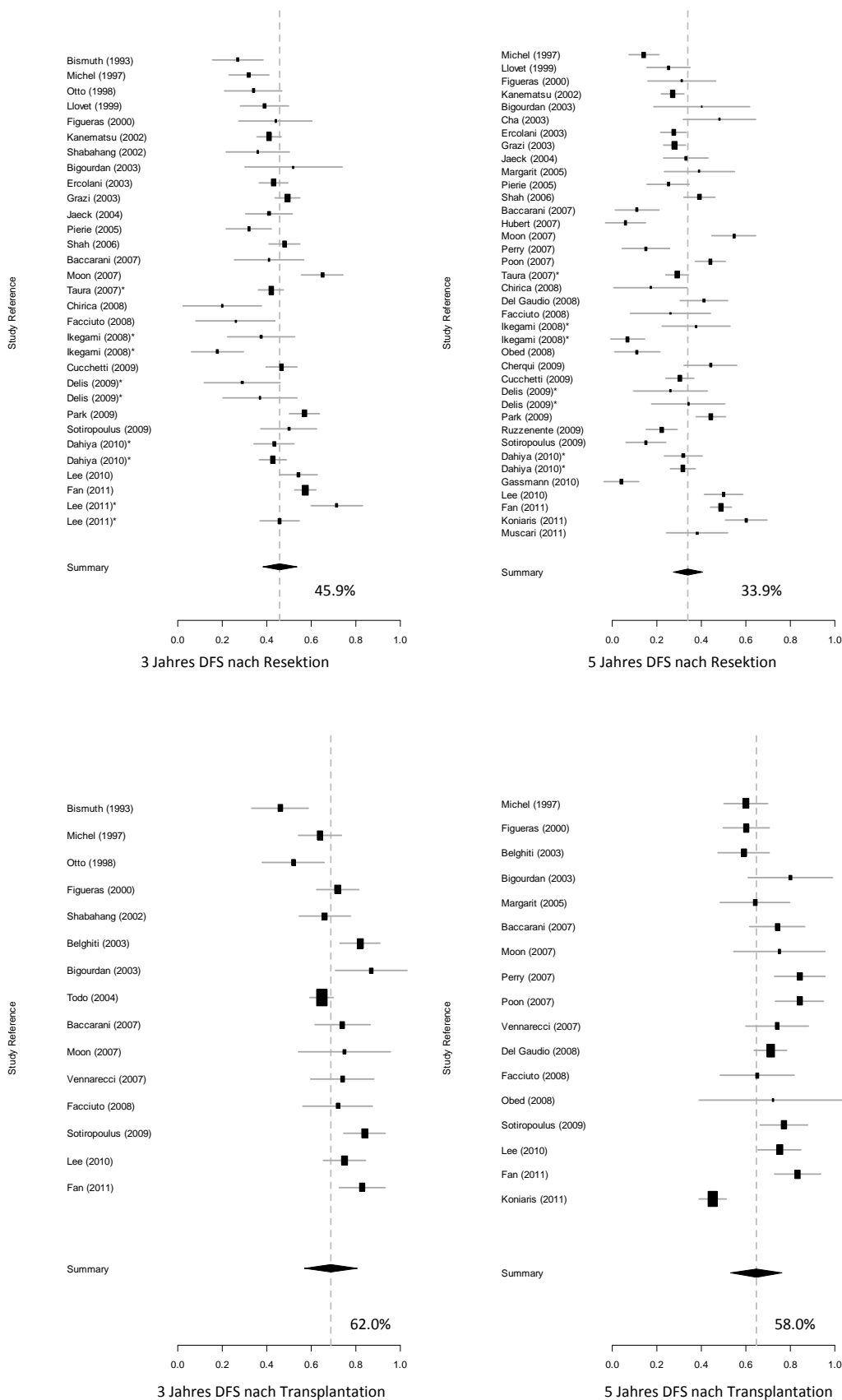


Abbildung 4: Rezidiv freies Überleben (DFS) nach 3 und 5 Jahren



3.3.2 Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben bei den direkt vergleichenden Studien

Bei den insgesamt 34 Studien, die Resektion direkt mit Transplantation vergleichend behandelten wurden Daten aus 3901 resezierten Patienten und 2296 transplantierten Patienten erhoben. Zur genauen Evaluation der Daten von Patienten für die beide Therapieoptionen in Frage kommen wurden aus den 34 Studien 5 mit einem fast vollständigen Datensatz und einem Patientengut, für das retrospektiv beide Therapieoptionen möglich waren, ausgewählt. Hier waren jeweils Daten zu 3 und 5 Jahres-Überleben, Tumorgröße, Tumorzahl, Gefäßinvasion und Milan Kriterien vollständig angegeben. Es wurden 347 Patienten für die Resektion und 383 Patienten für die Transplantation verglichen.

Zeigte sich beim Vergleich des OS und DFS von allen analysierten Studien ein gewisser Vorteil für transplantierte Patienten vor allem beim DFS nach 5 Jahren, so wird dieser bei der Analyse der gepaarten Studien noch deutlicher. Auch hier besteht beim OS nach 3 Jahren kaum ein Unterschied (Tab. 5). Der Unterschied im DFS zeigt jedoch einen noch größeren Vorteil für die Transplantationsgruppe mit einem 5 Jahres DFS von 64,7 % im Gegensatz zu 40,9 % bei Resektion.

Tabelle 5: Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv freies Überleben (DFS) der gepaarten Studien nach 3 und 5 Jahren

	Resektion	Transplantation	p-Wert
OS nach 3 Jahren	64.2% (N=18, PN=1563)	63.6% (N=18, PN=1169)	0.76
OS nach 5 Jahren	52.1% (N=21, PN=2024)	58.8% (N=21, PN=1448)	<0.001
DFS nach 3 Jahren	49.4% (N=12, PN=1073)	69.3% (N=12, PN=657)	<0.001
DFS nach 5 Jahren	40.9% (N=15, PN=1423)	64.7% (N=15, PN=1012)	<0.001

OS = Gesamtüberleben, DFS = Rezidiv freies Überleben, N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl

Dies wird noch deutlicher, wenn nur die 5 Studien mit dem fast vollständigen Datensatz untersucht werden (Tab. 6). Hierbei zeigt sich bereits beim OS nach 3 Jahren ein signifikanter Unterschied und die Diskrepanz beim DFS nach 5 Jahren ist nun noch mehr zu Gunsten der Transplantation verschoben. Bei diesen 5 Studien wurde jedoch nur bei Shah et al eine Intention-To-Treat Analyse durchgeführt.

Tabelle 6: Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv freies Überleben (DFS) der 5 ausgewählten Studien nach 3 und 5 Jahren

	Resektion	Transplantation	p-Wert
OS nach 3 Jahren	65.3% (N=5, PN=347)	71.6% (N=5, PN=383)	0.06
OS nach 5 Jahren	49.3% (N=5, PN=347)	64.9% (N=5, PN=383)	<0.001
DFS nach 3 Jahren	47.6% (N=4, PN=226)	73.4% (N=4, PN=243)	<0.001
DFS nach 5 Jahren	38.0% (N=4, PN=226)	68.2% (N=4, PN=243)	<0.001

OS = Gesamtüberleben, DFS = Rezidiv freies Überleben, N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl

3.4 Leberfunktion

Zur Auswahl von Resektion oder Transplantation als Therapie für einen Patienten mit HCC spielt die Leberfunktion eine entscheidende Rolle. Zudem hat die Leberfunktion einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität und Morbidität postoperativ v.a. nach Resektion. Mit dieser Analyse sollte eine vergleichende Abschätzung des Therapieerfolges bei Patienten, für die beide Therapieoptionen in Frage kommen durchgeführt werden. Daher wurde die Leberfunktion der Patienten analysiert.

3.4.1 Leberfunktion im Gesamtkollektiv

In Tabelle 7 ist die Leberfunktion bei den beiden Gruppen angegeben. Hier zeigt sich wie erwartet eine deutlich schlechtere Leberfunktion bei der Gruppe der Transplantierten. Der Anteil der unter einer Child A Zirrhose behandelten war 88,6% bei Resektion und 32,0% bei Transplantation. Dies ist hoch signifikant. Außerdem wurden im Gegensatz zu den bestehenden Empfehlungen noch bei 7,1% Resektionen an Child B Zirrhotikern durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde bei einer Child C Zirrhose entsprechend den Empfehlungen keine Resektion mehr durchgeführt während diese bei 18% der Transplantierten vorlag.

Tabelle 7: Leberfunktion im Gesamtkollektiv

	Resektion	Transplantation	p-Wert
Child A	88.6% (N=40, PN=4918)	32.0% (N=21, PN=1611)	<0.001
Child B	7.1% (N=36, PN=4295)	36.0% (N=21, PN=1611)	<0.001
Child C	0.0% (N=36, PN=4295)	18.0% (N=21, PN=1611)	<0.001

N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl, Median Werte verglichen durch Wilcoxon Mann Whitney Test

3.4.2 Leberfunktion bei den direkt vergleichenden Studien

Die gleichen Verhältnisse bezüglich der Leberfunktion zeigen sich auch bei der Analyse der gepaarten Studien. Genauso wie bei der Analyse aller Studien besteht bei der Resektionsgruppe eine deutlich bessere Leberfunktion als bei der Transplantationsgruppe, mit 87,7% Child A Zirrhose bei Resektion und 41,5% bei Transplantation (Tab. 8) und einem deutlichen Anteil an Child C Zirrhotikern bei den

transplantierten. Bei den 5 ausgewählten Studien ist dieser Unterschied weiterhin vorhanden, jedoch in der Auswertung nicht mehr signifikant (Tab. 9). Dies lässt sich am ehesten durch die geringe Anzahl erklären. Transplantiert werden weiterhin mit 41,2% deutlich mehr Child B Zirrhotiker und mit 8,2% deutlich mehr Child C Zirrhotiker als reseziert.

Tabelle 8: Leberfunktion der gepaarten Studien

	Resektion	Transplantation	p-Wert
Child A	87.7% (N=16, PN=2368)	41.5% (N=16, PN=1078)	0.01
Child B	8.2% (N=16, PN=2368)	36.5% (N=16, PN=1078)	<0.001
Child C	0.0% (N=16, PN=2368)	15.5% (N=16, PN=1078)	0.002

N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl, Median Werte verglichen durch Wilcoxon Mann Whitney Test

Tabelle 9: Leberfunktion der 5 ausgewählten Studien

	Resektion	Transplantation	p-Wert
Child A	86.9% (N=3, PN=203)	47.0% (N=3, PN=211)	0.08
Child B	13.1% (N=3, PN=203)	41.2% (N=3, PN=211)	0.08
Child C	0.0% (N=3, PN=203)	8.2% (N=3, PN=211)	0.2

N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl, Median Werte verglichen durch Wilcoxon Mann Whitney Test

3.5 Prognostische Faktoren

Um den Grund für das höhere Rezidiv Risiko und geringere Überleben bei den resezierten Patienten zu evaluieren, wurden im Weiteren prognostische Faktoren im Sinne von prä- und postoperativen Tumorcharakteristika sowie das Alter des Patienten und AFP Werte untersucht.

Insgesamt war der Datenvergleich hier auf Grund der heterogenen Datenpräsentation schwierig und es konnte jeweils nur ein Teil der Publikationen

herangezogen werden. Insbesondere beim AFP Wert war eine massive Inhomogenität zu verzeichnen. So wurden z.T. verschiedene Grenzwerte herangezogen. Entsprechende Werte waren z.B. 10, 20, 100, 200 und 400 ng/ml in verschiedenen Kombinationen. Es wurden aber von einem Teil der Studien auch Absolutwerte angegeben und diese teils als Median Wert, teils als Mittelwert präsentiert.

3.5.1 Analytierte Prognostische Faktoren und Wertigkeit

In den untersuchten Studien wurden verschiedene Faktoren auf ihre prognostische Relevanz untersucht und innerhalb der einzelnen Studien ergaben sich deutliche Unterschiede, welche als signifikant zu Werten waren. Tabelle 10 zeigt eine Zusammenstellung von wie vielen Studien der jeweilige prognostische Faktor analysiert wurde und bei wie vielen davon ein signifikantes Risiko für Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben analysiert werden konnte. Es wurden zumeist Alter des Patienten, TumorgroÙe und Tumorzahl sowie die Mikrovaskuläre Invasion und der AFP Wert als prognostische Faktoren untersucht, jedoch ergaben sich wechselnde Wertigkeiten. AuÙerdem wurden von Studie zu Studie verschiedene Cut-off Werte zur Analyse heran gezogen. Teils ergab sich der unabhängige prädiktive Wert aus univariater, teils auch aus multivariater Analyse.

Tabelle 10: Prognostische Faktoren und signifikante Wertigkeit

Prognostischer Faktor	Zahl der Studien	Signifikantes Ergebnis für Gesamtüberleben	Signifikantes Ergebnis für Rezidiv freies Überleben oder Rezidivhäufigkeit
Alter	21	4	2
Rx versus Tx	7	3	3
Zirrhose Ja/Nein	8	5	3
Child A versus B	13	6	0
Macrovaskuläre Invasion	9	7	3
Microvaskuläre Invasion	23	11	7
AFP	27	5	3
Milan Kriterien	1	0	0
MELD Score	8	4	0
R1 Resektion	4	2	2
Tumor Größe	29.5*	10.5*	7.5
Tumor Zahl	25.5*	11.5*	2
Tumor Grading	18	5	4.5

* Zhou et al. kombinierten Tumorzahl und Tumorgröße in ihrer Auswertung

3.5.2 Prognostische Faktoren im Gesamtkollektiv

Um nun relevante prognostische Faktoren aus den gepoolten Daten herauszuarbeiten, wurden die prognostischen Faktoren im Vergleich der Therapieoptionen untersucht. Diese prognostischen Faktoren und Tumor Charakteristika sind in Tabelle 11 aufgeführt. Dabei konnte vor allem bei der Tumorgröße mit 4,84 cm bei Resektion im Vergleich zu 3,29 cm bei Transplantation ($p=0,021$), dem Vergleich der singulären versus multifokalen Tumoren (83% bei Resektion im Vergleich zu 55% bei Transplantation, $p=0,002$), bei der Gefäßinvasion (29% bei Resektion im Vergleich zu 20% bei Transplantation, $p=0,013$) und beim Alter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So zeigte sich das Patienten mit großen, singulären Tumoren deutlich häufiger reseziert wurden, wobei jene mit kleinen multifokalen Tumoren eher transplantiert wurden. Außerdem waren resezierte Patienten deutlich Älter und hatten eine deutlich höhere mikrovaskuläre

Gefäßinvasion als transplantierte. Beim AFP Wert konnte auf Grund der massiven Heterogenität der Datenpräsentation kein Unterschied herausgearbeitet bzw. kein ausreichender Vergleich gezogen werden.

Tabelle 11: Prognostische Faktoren und Tumor Charakteristika

	Resektion	Transplantation	p-Wert*
Tumor Größe [cm] (Mittelwert)	4.84 (N=26, PN=3601)	3.29 (N=14, PN=1205)	0.021
Tumor Größe < 3 cm	34.7% (N=16, PN=2727)	44.0% (N=10, PN=925)	0.18
3 cm < Tumor Größe < 5 cm	40.0% (N=16, PN=2794)	43.3% (N=11, PN=1127)	0.60
Tumor Größe > 5 cm	23.0% (N=17, PN=2937)	8.6% (N=10, PN=980)	0.20
Tumor Zahl (Mittelwert)	1.49 (N=14, PN=750)	1.92 (N=8, PN=602)	0.11
Singulärer Tumor	83.0% (N=35, PN=6688)	55.0% (N=15, PN=1342)	0.002
Multifokaler Tumor	16.4% (N=34, PN=6663)	45.0% (N=15, PN=1342)	0.001
Tumor Grading I	24.0% (N=27, PN=4122)	35.8% (N=12, PN=912)	0.07
Tumor Grading II	55.0% (N=26, PN=4020)	46.7% (N=11, PN=817)	0.31
Tumor Grading III	16.0% (N=29, PN=4430)	16.7% (N=13, PN=1091)	0.44
Innerhalb der Milan Kriterien	76.9% (N=24, PN=3410)	76.0% (N=18, PN=1584)	0.883
Vaskuläre Invasion	29.0% (N=38, PN=5472)	20.0% (N=19, PN=1430)	0.013
Alter Mittelwert [Jahre]	60.1 (N=26, PN=3550)	53.6 (N=15, PN=1292)	<0.001
Alter Median [Jahre]	63.0 (N=29, PN=4370)	55.5 (N=16, PN=1304)	<0.001
AFP Wert Median [ng/ml]	46.5 (N=10, PN=1144)	26.0 (N=3, PN=164)	0.554

N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl, *Anteile und Median Werte werden verglichen mit Wilcoxon Mann Whitney Test, Mittelwerte werden verglichen mit Welch t-Test

3.5.3 Prognostische Faktoren bei den direkt vergleichenden Studien

Dieselben prognostischen Faktoren und Tumor Charakteristika wurden auch bei den direkt vergleichenden Studien untersucht. Hier ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie aus allen gepoolten Daten (Tab. 12). Signifikant unterschiedlich blieben weiterhin die Tumorgröße, das Verhältnis von solitären zu multifokalen Tumoren und das Alter. Bei der Gefäßinvasion ergab sich mit 24,3% bei Resektion und 20% bei Transplantation nun kein signifikanter Unterschied mehr.

Tabelle 12: Prognostische Faktoren und Tumor Charakteristika bei den gepaarten Studien

	Resektion	Transplantation	p-Wert*
Tumor Größe [cm] (Mittelwert)	4.99 (N=13, PN=1057)	3.37 (N=13, PN=1135)	0.035
Tumor Größe < 3 cm	37.0% (N=9, PN=1819)	47.0% (N=9, PN=609)	0.16
3 cm < Tumor Größe < 5 cm	44.4% (N=10, PN=1953)	38.7% (N=10, PN=811)	0.43
Tumor Größe > 5 cm	23.0% (N=9, PN=1873)	8.0% (N=9, PN=664)	0.35
Tumor Zahl (Mittelwert)	1.25 (N=7, PN=394)	1.96 (N=7, PN=532)	0.05
Singulärer Tumor	83.1% (N=13, PN=2163)	62.1% (N=13, PN=978)	0.022
Multifokaler Tumor	15.8% (N=13, PN=2163)	37.9% (N=13, PN=978)	0.015
Tumor Grading I	27.5% (N=10, PN=1743)	35.8% (N=10, PN=526)	0.52
Tumor Grading II	49.4% (N=9, PN=1641)	45.5% (N=9, PN=431)	0.69
Tumor Grading III	17.4% (N=11, PN=1847)	17.6% (N=11, PN=705)	0.47
Innerhalb der Milan Kriterien	63.1% (N=11, PN=1895)	62.3% (N=11, PN=749)	0.97
Vaskuläre Invasion	24.3% (N=17, PN=2504)	20.0% (N=17, PN=1312)	0.40
Alter Mittelwert [Jahre]	59.1 (N=13, PN=978)	53.8 (N=13, PN=1022)	0.008
Alter Median [Jahre]	63.0 (N=11, PN=1978)	56.0 (N=11, PN=823)	0.005
AFP Wert Median [ng/ml]	75.5 (N=2, PN=298)	23.5 (N=2, PN=135)	0.37

N = Anzahl der Studien, PN = Patientenzahl, *Anteile und Median Werte werden verglichen mit Wilcoxon Mann Whitney Test, Mittelwerte werden verglichen mit Welch t-Test

Zieht man nur die 5 ausgewählten Studien zum Direktvergleich heran ist nicht bei allen Faktoren eine Auswertung durchführbar da nicht alle Faktoren gleich präsentiert wurden. In den vorherigen Auswertungen zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapieoptionen bei Tumorgröße, Tumorzahl sowie bei der Gefäßinvasion. Daher wurden die Studien ausgewählt die eine Angabe bezüglich dieser Faktoren machten. Stellt man nun die Faktoren bei den beiden Therapieoptionen gegenüber, bleiben nur die Tumorzahl mit 1,4 Knoten im Mittel bei Resektion und 2,26 Knoten im Mittel bei Transplantation ($p=0,04$) und das Alter mit 61,5 Jahren bei Resektion im Gegensatz zu 55,8 Jahren bei Transplantation ($p=0,046$) signifikant unterschiedlich. Beim Tumorgrading zeigt sich eine Tendenz zur wesentlich schlechteren Differenzierung bei der Gruppe der Resezierten. Eine Signifikanz Berechnung war nicht möglich, da dies nur von 2 der Studien angegeben wurde. Mit 30,7% ist der Anteil der schlecht differenzierten und somit aggressiveren Tumore bei den Resezierten deutlich höher als mit 14,1% bei den Transplantierten.

4. Diskussion

4.1 Publikationsbedingte Probleme

Als erstes muss hier auf die Probleme eingegangen werden, die eine adäquate Datenanalyse deutlich erschweren. Zum einen war dadurch dass keine kontrolliert randomisierten Studien zu diesem Thema bestehen eine geplante Metaanalyse nicht möglich. Nichts desto trotz sollte die Datenlage soweit analysiert werden, dass ein Überblick über die derzeit durchgeführten Therapiestrategien entsteht, und ein Vergleich mit den derzeit gültigen Therapieempfehlungen gezogen werden kann.

Hierbei ist man natürlich auf die adäquate inhaltliche und qualitative Datenpräsentation durch die einzelnen Autoren angewiesen. Bei unserer Analyse zeigte sich schnell eine massive Heterogenität in der Datenpräsentation durch die publizierenden Autoren. So wurden die Daten durchweg teils als Mittelwert, teils als Median, teils auch ohne Angabe der Standardabweichung oder Range, oder Anteil an der untersuchten Population angegeben. Hazard oder Odds Ratios fehlten größtenteils ganz. Somit war es oft nicht möglich, die Daten in einer sinnvollen Weise zusammen zu fassen.

Zum anderen gibt es bei jeder Erkrankung spezifische Werte und prognostische Faktoren die allgemein akzeptiert werden und die Behandlung entscheidend beeinflussen. So folgt die Einteilung und Behandlungsstrategie beim HCC nach den Mailandkriterien und den daraus resultierenden Therapieempfehlungen nach der BCLC Gruppe zusammen mit dem Gesamtzustand und der Leberfunktion des Patienten. Somit sollten diese Kriterien auch bei jeder der Publikationen zu diesem Thema mit angegeben werden. Dies beinhaltet die Tumorgröße, in Abstufung von kleiner 3 cm zu 3 bis 5 cm und größer 5 cm, wie auch die Tumorzahl, mit Unterscheidung zwischen solitär und multifokal. Außerdem sollte die Gefäßinvasion mit angegeben werden. Optimal wäre auch eine Angabe zum Tumorstatus innerhalb bzw. außerhalb der Mailandkriterien. Außerdem sollte eine klare Einteilung der Leberfunktion mit Hilfe der allgemein gültigen Child-Pugh Kriterien erfolgen.

Oftmals wurde, wenn überhaupt, nur der absolute Wert des Child-Scores als Mittelwert oder Median angegeben. Zum Teil wurde nur eine Teilgruppe angegeben und der Rest offen gelassen wie z.B. bei Philoppe et al. [50] oder Iwatsuki et al.

[45], die beide nur eine gewisse Anzahl von Patienten als zirrhotisch bezeichnen, aber keine Aussage zum Grad der Zirrhose bei den Patienten treffen.

Als einer der wichtigsten prognostischen und Verlaufskriterien wird in der Literatur das AFP angegeben, da der präoperative AFP Wert, auch wenn nur bei 60-80% der Patienten positiv, einen Hinweis auf die Aggressivität des Tumors liefert [102-104]. Somit wäre eine adäquate Präsentation des AFP Wertes wünschenswert. Da hier jedoch z.T. Absolutwerte als Mittelwert oder Median, oder auch verschiedenste Abstufungen mit verschiedensten Grenzwerten angegeben wurden, war eine Auswertung diesbezüglich nicht möglich. So wurde z.B. bei Llovet et al. zwischen <10, 10-100 und >100 [35], bei Mazzaferro et al. zwischen kleiner und größer 300 [23] und bei mehreren anderen zwischen <20, 20-400 und >400 unterschieden.

In Bezug auf Transplantation ist immer auch die Zeit auf der Warteliste und die „Drop-out“ Rate durch Tumorprogress wichtig. Die Wartelistenzeit wurde nur in 9 Fällen angegeben, Drop-out Raten gar nicht. Außerdem beginnt die Therapie des HCC bei der Diagnosestellung und nicht erst mit der Transplantation. Somit müssen Drop-outs und Mortalität auf der Warteliste zur Evaluation des Therapieerfolges mit einbezogen werden, also eine sogenannte „Intention to treat“ Analyse durchgeführt werden. Dies war nur bei 10 der insgesamt 70 Studien der Fall.

Die Morbidität und v.a. Mortalität (in der Regel innerhalb der ersten 30 Tage) direkt postoperativ oder nach der Transplantation war bei fast keiner der Studien angegeben. Dies ist jedoch auch ein Punkt, der bei der Therapiewahl entscheidend ist.

Weiterhin wurde bei einigen anderen Publikationen wurde das Rezidiv freie Überleben höher als das Gesamtüberleben angegeben wie z.B. bei Baccarani et al. [105] oder Michel et al. [47].

Aus den vorliegenden Daten wurden die o.g. Ergebnisse nun best möglichst herausgearbeitet. Da diese Daten zum Teil auch die Grundlage für die derzeit gültigen Behandlungsempfehlungen waren und hieraus weitere Schlüsse gezogen werden, wäre insgesamt ein gewissenhafterer und strukturierterer Umgang mit den Daten wünschenswert. Als Richtlinie zur Erstellung und Veröffentlichung von qualitativ hochwertigen randomisierten Studien wurde 2001 das Consort Statement erstellt und 2010 aktualisiert [106]. Auch bei Veröffentlichungen von nicht randomisierten Studien sollte man sich möglichst an diese Anforderungen halten, um

eine möglichst hohe Qualität der Daten zu gewährleisten. Insbesondere die Punkte zur Auswahl des Patientenkollektivs, die genaue Definition der zu vergleichenden Interventionen und der gewählten Endpunkte können auch bei retrospektiven Analysen herangezogen werden. Weiterhin können und sollten die Punkte zur Präsentation der Ergebnisse beachtet werden. Dies war leider z.T. auch bei neueren Studien nicht der Fall, so dass diese nach der Volltextanalyse ausgeschlossen wurden.

4.2 Einfluss der prognostischen Faktoren

Vergleicht man nun die beiden Therapieoptionen bezüglich ihrer Ergebnisse, so scheint ein deutlicher Vorteil für die transplantierten Patienten in Bezug auf das Überleben, aber vor allem für das Rezidiv freie Überleben zu bestehen. So ergab sich in unserer Analyse ein kumulatives Gesamtüberleben von 52,09% bei Resektion und 58,8% bei Transplantation nach 5 Jahren. Dieser Wert ist in der statistischen Berechnung signifikant unterschiedlich, unterscheidet sich jedoch nur um wenige Prozent. Beim DFS zeigt sich der deutliche Vorteil für die transplantierten Patienten mit 40,86% für Resektion und 64,69% für Transplantation ebenfalls nach 5 Jahren. Bei der Analyse der direkt vergleichenden Studien scheint dieser Unterschied noch etwas deutlicher zu werden. Ein Grund hierfür ist aus den prognostischen Faktoren kaum zu evaluieren. Beim Gesamtkollektiv ergibt sich signifikant, dass ältere Patienten mit großen singulären Tumoren und guter Leberfunktion häufiger reseziert werden. Diese Tendenz sieht man auch bei den direkt vergleichenden Studien und den 5 ausgewählten Studien, jedoch ist der Unterschied eher abnehmend und erscheint weniger oder nicht mehr signifikant. Hiermit stellt sich die Frage nach dem relevanten prognostischen Faktor, der eine Aussage über das Überleben und die Rezidiv Häufigkeit erlaubt. Bei den analysierten Studien wurden wie berichtet z.T. prognostische Faktoren mit ausgewertet. Es zeigte sich jedoch auch hier eine massive Heterogenität. So wurde beispielsweise der Einfluss der Tumorgröße und Zahl bei fast 30 Studien analysiert, eine signifikante Aussagekraft fürs Gesamtüberleben konnte aber nur bei nicht einmal der Hälfte der Studien nachgewiesen werden. Bei der Aussagekraft für das Rezidiv freie Überleben waren es noch weniger. Ähnliches gilt für Mikrovaskuläre Invasion, Alter und AFP. Somit bleibt immer noch unklar, welche Faktoren bei der Therapieentscheidung

herangezogen werden sollen. Bisher validierte Einflussfaktoren waren Tumorgröße, Tumorzahl und die Leberfunktion, was zu der Implementierung der Mailand und UCSF Kriterien und zur Erstellung der Therapieempfehlungen nach der BCLC Klassifikation führte [23, 26, 29]. Die Analyse der gepoolten Daten lässt auch weiterhin auf den relevanten Einfluss dieser Größen schließen. Das in den einzelnen Studien wenig Kongruenz bei der Signifikanz der prognostischen Faktoren besteht, liegt am ehesten an der jeweilig speziellen Patientenselektion und der Wahl der verschiedenen Cut-off Werte, z.B. bei AFP oder Tumorgröße. Die Validierung dieser prognostischen Faktoren bei der Erstellung von Mailand Kriterien oder UCSF erfolgte innerhalb eines speziellen Therapieregimes. So zeigte sich z.B. dass bei Transplantationen auf Grund eines HCC ein deutlich besseres Ergebnis für Patienten innerhalb der Mailand Kriterien erreicht werden kann als außerhalb. Bei Resektionen wurde v.a. die Leberfunktion als entscheidender Faktor für Morbidität und Mortalität ermittelt. Diese spielt bei der Transplantation eine weniger entscheidende Rolle. Dies könnte auch ein weiteres Kriterium sein warum diese prognostischen Faktoren in der Unterscheidung zwischen diesen Gruppen nicht deutlicher zu tragen kommt, da sich einige der Faktoren wahrscheinlich mehr bei der Resektion, einige mehr bei der Transplantation auswirken. Ein allgemein gültiger prognostischer Faktor der bei allen Patientengruppen und allen Therapieoptionen zu tragen kommt, konnte somit nicht ermittelt werden.

4.3 Einfluss von Morbidität, Mortalität und Wartelistenzeit

In den eingeschlossenen Studien wurden Daten von Patienten eingeschlossen, die zwischen 1983 und 2009 eine Therapie bezüglich HCC erhielten. Während dieser Zeit ist die perioperative Morbidität und Mortalität nach Resektion, aber auch bei Transplantation durch Verbesserung der Operationstechniken, des perioperativen und des anästhesiologischen Managements deutlich gefallen [13, 107]. Dies wirkt sich bei der Resektion mehr aus als bei der Transplantation, da nun auch bei einem entsprechend ausgewählten Child A Zirrhotiker problemlos größere Resektionen durchgeführt werden können. Somit muss man bei der Resektionsgruppe von einem falsch schlechten Ergebnis ausgehen und ebenfalls annehmen, dass bei Patienten in der heutigen Zeit zumindest im Gesamtüberleben ein deutlich besseres Ergebnis zu erzielen wäre. Morbiditäts- und Mortalitätsraten wurden leider in den meisten Studien

nicht angegeben, somit kann aus den vorliegenden Daten diese Vermutung nicht bestätigt werden.

Andererseits sind die Ergebnisse der Transplantation in dieser Analyse deutlich zu gut eingeschätzt. Dies beruht darauf, dass in den Studien kaum eine Intention-to-treat Analyse durchgeführt wurde. Die Beobachtungszeit der Patienten begann zumeist mit der Transplantation. Die Beobachtungszeit müsste aber mit Diagnosestellung des HCC beginnen und somit die Zeit auf der Warteliste mit einschließen. Die Wartelistenzeit und die mit ihr vergesellschaftete Morbidität und Mortalität sowie die Drop-out Rate durch Progress ist unabdingbar bei der Evaluation der Ergebnisse einer Transplantationstherapie. Die Drop out rate, sei es durch Tumorprogress oder durch Dekompensation der Leberfunktion, wird von wenigen Publikationen thematisiert, v.a. nicht in Zusammenhang mit der Analyse des Ergebnisses nach Transplantation auf Grund eines HCCs. Zumeist ist diese ein Thema bei der Vergabesystematik der Organe. Nach Einführung des MELD Scores zur Organvergabe stieg die Wartezeit für Patienten mit HCC massiv an, da der MELD Score zwar eine ausgezeichnete Aussagekraft für die Mortalität bei chronischen Lebererkrankungen, jedoch nicht für das HCC hat [108]. HCC Patienten haben meist zwar eine zugrundeliegende Leberzirrhose, jedoch mit einer langjährig stabilen Leberfunktion und folglich niedrigem MELD Score. Dies führte zu einer langen Wartelistenzeit mit entsprechend hohem drop-out durch Tumorprogress. Daher wurde mit dem „exzeptionellen MELD“ (eMELD) ein System zur Priorisierung eingeführt und an HCC Patienten extra Punkte vergeben. Hierbei wurden jedoch zunächst zu viele extra Punkte vergeben, was dazu führte, dass HCC Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten massiv bevorzugt wurden und so zu sagen zu früh transplantiert wurden [109]. Nach Anpassung des eMELD kommt es nun bei der herrschenden Organknappheit wieder zu einem Anstieg der Wartezeit für die HCC Patienten. Rechnet man die Wartelistenzeit mit ihrer drop-out Rate durch Tumorprogress und Mortalität mit ein, ergibt sich z.T. sogar ein schlechteres Outcome für Transplantation als für Resektion Patienten wie Llovet et al zeigte. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich eine drop-out Wahrscheinlichkeit von 23%, die wenn mit eingerechnet das zwei Jahresüberleben von 84% (bei 50 Patienten ohne drop-out transplantiert zwischen 1989 und 1995) auf 54% (bei 37 Patienten mit 23% drop-out transplantiert zwischen 1996 und 1997) senkte. Dies war somit deutlich schlechter als das 2-Jahres Überleben einer Vergleichsgruppe von ausgewählten

resezierten Patienten ohne portale Hypertension und mit normwertigem Bilirubin mit 91% [35]. Zum Vergleich ergab sich bei unserer Analyse für Transplantation ein 3-Jahresüberleben von 65,9% bei Resektion und 66,4% bei Transplantation, wobei in der Transplantation Gruppe kaum die Wartelisten drop-outs mit einberechnet wurden. Yao et al. zeigten auch eine drop-out Wahrscheinlichkeit von 22,6% kalkuliert anhand der UCSF Kriterien [110, 111]. Die drop-out Raten stiegen exponentiell mit der Wartezeit, zwischen Monat 0 und 3 ergab sich 0%, zwischen Monat 3 und 6 2,3%, zwischen Monat 6 und 9 4,0%, zwischen Monat 9 und 12 7,2% und der höchsten Rate zwischen Monat 12 und 15 mit 9,2%. Nach 24 Monaten auf der Warteliste kam es zu keinem drop-out mehr. Somit ergab sich eine kumulative drop-out Wahrscheinlichkeit von 7,2%, 37,8%, 55,1% und 69,2% nach 6, 12, 18 und 24 Monaten auf der Warteliste. Wurden die Grenzen für drop-out anhand der derzeit gültigen Mailand Kriterien gesetzt, ergaben sich noch deutlich höhere Drop-out Wahrscheinlichkeiten mit 11%, 57,4%, 68,9% und 75%. Prognostische Faktoren für drop-out waren 3 Tumorknoten oder eine Tumorgröße > 3 cm bei Diagnosestellung. Prognostisch günstig war der Einfluss der TACE vor Lebertransplantation. Rechnet man dies in den Therapieerfolg der Transplantation mit ein, wäre der Erfolg der Resektion in Bezug auf das Überleben als mindestens gleichwertig anzusehen. Drop-out kommt jedoch nicht nur durch Tumorprogress zu Stande, sondern auch durch gesamt Verschlechterung des Patientenzustandes, Infektionen und Tod durch andere Ursachen und betrifft somit auch nicht-HCC Patienten auf der Warteliste. Toso et al. Veröffentlichten vor kurzem ein Model zur Einschätzung der Drop-out Wahrscheinlichkeiten von HCC Patienten und nicht-HCC Patienten in der MELD Ära und schlugen hierbei ein dynamisches Modell als „drop-out equivalent MELD, deMELD“ vor [112]. Hier wurden bei HCC Patienten als Risiko Faktor und signifikantem prognostischen Faktor für drop-out Tumor Größe, Zahl und AFP Wert mit einberechnet, bei nicht-HCC Patienten waren vor allem Alter und MELD Score signifikant. Dies sollte zu einer gerechteren Verteilung der Organe führen. In Zeiten der Organknappheit sollte dies weiter diskutiert werden. Wenn nämlich ein auf Grund eines HCCs mit falsch zu hoch eingeschätztem eMELD Transplantiertes an einem HCC Rezidiv stirbt, ist provokativ gesagt gleichzeitig ein nicht-HCC Patient auf der Warteliste verstorben, der eigentlich das Organ bekommen hätte müssen. Und wie bereits diskutiert hätte der Patient mit einer Resektion wahrscheinlich eine ähnliche Überlebenszeit gehabt.

In diese Diskussion muss sicherlich auch die Rezidivhäufigkeit und nicht nur die Überlebenszeit mit einfließen. Die Rezidivhäufigkeit ist in unserer Untersuchung in der Resektion Gruppe deutlich höher. Dies entspricht sicherlich auch der Realität und ist dadurch zu erklären, dass mit der Transplantation auch die zu Grunde liegende Zirrhose als Risiko der HCC Entstehung behoben wird. Außerdem wird weiterhin diskutiert, ob ein früh Rezidiv nach Resektion wirklich ein de novo Rezidiv darstellt oder ob es sich um eine bereits zuvor bestehende, nicht sichtbare Mikrometastasierung handelt. Auch diese wäre mit einer Transplantation behoben. Beim Auftreten eines Rezidivs stehen jedoch noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung und dies ist keinesfalls mit Überlebensende gleich zu setzen. Bei einem Rezidiv kann erneut eine Resektion durchgeführt werden, es stehen TACE und RFA zur Verfügung und auch die Lebertransplantation bei einem Rezidiv innerhalb der Mailandkriterien ist eine empfehlenswerte Therapieoption ohne höheres Risiko im Vergleich zur Primärtransplantation. Dies wird als „Salvage“ Leber Transplantation (SLT) bezeichnet und es wurden bereits einige Studien dazu durchgeführt, allerdings bisher nur retrospektiv ausgewertet. Belghiti et al. [113] zeigte ein gleiches 3 und 5 Jahresüberleben für sowohl primäre, als auch SLT mit 82% vs. 82% nach 3 Jahren und 59% vs. 61% nach 5 Jahren. Vennarecci et al. [100] und del Gaudio et al. [40] zeigten ein ähnliches Verhältnis in Bezug auf das Gesamtüberleben, außerdem konnten diese Gruppen keine erhöhte Komplikationsrate und Mortalität im Vergleich zur primären Leber Transplantation feststellen. Lediglich eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zur primären Transplantation wird bei der SLT diskutiert. Moon et al. zeigten vor kurzem dass als prognostische Faktoren hierfür mikrovaskuläre Invasion, intrahepatische Metastasierung, ein Edmonson-Steiner Grad 3 und 4 sowie das Serum AFP anzusehen waren [114]. In unserer Auswertung scheinen diese Faktoren vermehrt bei der Resektion Gruppe vorhanden zu sein. Dies wäre auch ein Grund für das niedrigere DFS bei den Resezierten. Majno et al. kalkulierten sogar anhand der ähnlichen Lebenserwartung nach primärer und SLT, dass innerhalb von 5 Jahren 29% der Organe eingespart werden könnten, wenn zunächst die Resektion durchgeführt würde [115]. Es stellt sich die Frage ob das niedrigere Rezidiv Risiko nach Transplantation bei vergleichbaren Gesamtüberlebenszeiten und den noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sowie v.a. auch der SLT den „Verbrauch“ eines Organs rechtfertigt. Außerdem besteht auch durch die nach Transplantation

nötige Immunsuppression ein nicht unerhebliches Risiko für schwerwiegende Infektionen und ein nicht unerheblicher Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Eine weitere Möglichkeit zum Einsparen von Organen besteht in der Durchführung einer Leberlebendspende (LDLT). Diese hat den Vorteil einer verkürzten Wartezeit und bietet daher die Möglichkeit der Transplantation in einem günstigen Tumorstadium sowie in einem günstigen Patientenzustand und vermeidet ein drop-out von der Warteliste. Bei unserer Analyse wurde von 10 der Studien explizit erwähnt, dass z.T. LDLTs durchgeführt wurden, dies hat sicherlich auch einen gewissen Einfluss auf das bessere Ergebnis der Transplantationsgruppe. Bei der LDLT muss aber immer das Risiko für den Lebendspender gegen den Benefit für den Empfänger aufgewogen werden.

4.4 Einfluss von Bridging Therapien und Downstaging

Um ein drop-out von der Warteliste durch Tumorprogress zu verhindern und auch Patienten mit einem primär zu schlechten Tumorstadium eine Transplantation zu ermöglichen, wurden verschiedene Therapien zum Bridging und Downstaging angewandt. Hier spielen vor allem RFA, TACE und auch die Resektion eine Rolle. Zur Klärung des Tumorstadiums, bei dem ein Downstaging noch sinnvoll ist und ein ähnliches Ergebnis zu erreichen ist wie bei primär transplantablen Patienten wurden mehrere Studien durchgeführt. Als Höchstgrenze wurde ein singulärer Tumor von max. 8 cm Durchmesser oder bis zu 3 Tumoren mit max. Einzeldurchmesser von 5 cm sowie Gesamtdurchmesser von 8 cm angegeben [116]. Mit solchen Kriterien konnte durch Downstaging ein Rezidiv freies Überleben von bis zu 71% 3 Jahre nach Transplantation erreicht werden, wobei die drop-out Rate durch Nichtansprechen auf das Downstaging bei 31% lag [117]. Das 3 Jahres DFS ist somit nach Downstaging vergleichbar mit unserem Gesamtkollektiv. Dies kommt am ehesten durch eine Selektionierung von Patienten mit einem günstigen Ausgangszustand und einem günstigen Tumorverhalten zu Stande. Bei Patienten mit einer aggressiven Tumorbiologie ist das Downstaging nicht erfolgreich. Somit kommt es bei diesen Patienten erst gar nicht zur Transplantation. Von mehreren Gruppen wurde bereits festgestellt, dass Patienten bei denen Downstaging erfolgreich durchgeführt wurde ein deutlich besseres Überleben zeigen als Patienten bei denen das Downstaging nicht erfolgreich war [118-120]. Dies trifft nicht nur für Patienten zu, bei denen das

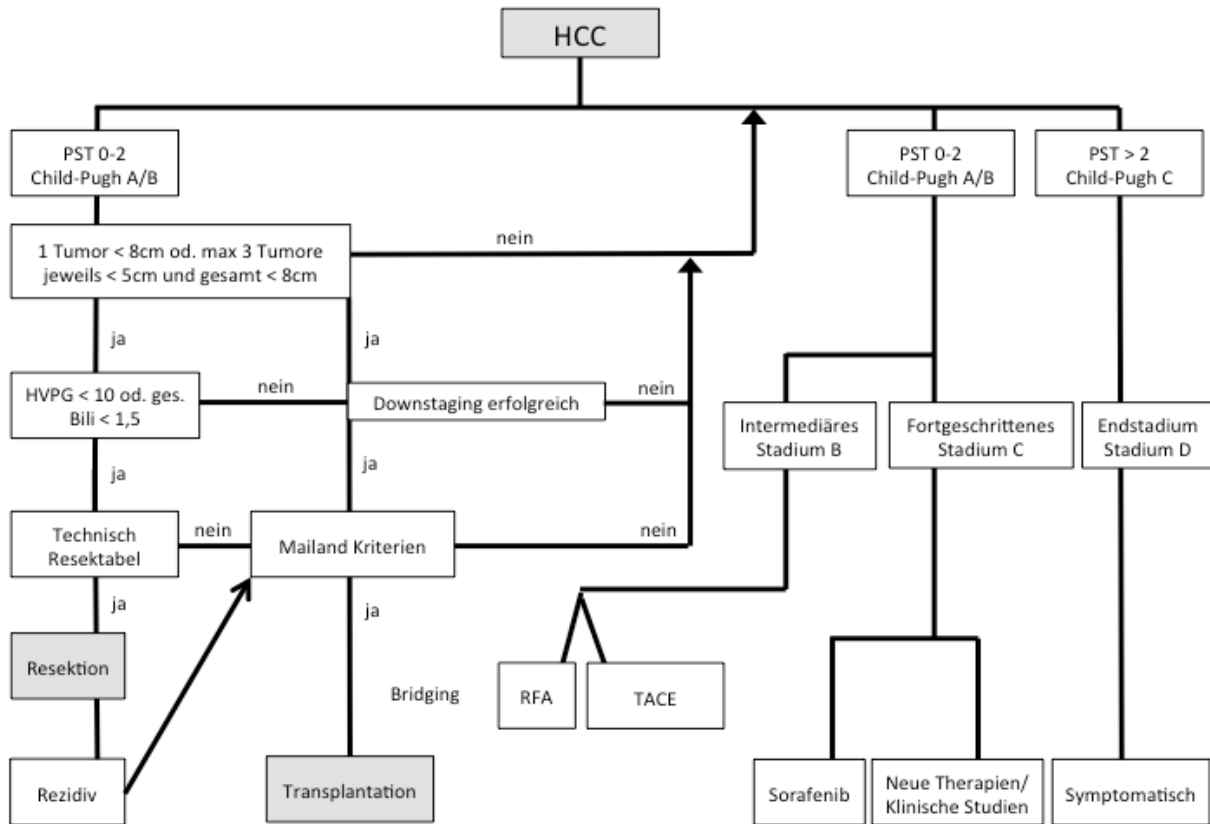
Tumorstadium primär außerhalb der Transplantationskriterien lag, sondern auch für diejenigen, die primär den Transplantationskriterien entsprachen und gut auf die Bridging Therapien ansprachen. So kommt es durchaus vor, dass nach einem erfolgreichen Bridging nach Transplantation im entnommenen Organ kaum mehr vitaler Tumor in der pathologischen Untersuchung zu finden ist. Patienten mit eher aggressiveren Tumoren fallen bei nicht ansprechen auf das Bridging in der Wartezeit von der Liste und werden erst gar nicht transplantiert. Dies trägt auch zum besseren Ergebnis der Transplantation Gruppe bei. Bei der Resektion fällt diese Selektionierung der günstigen Tumorbiologie weg, da hier keine Bridging Therapien durchgeführt werden. Die Warteliste mit den darauf durchgeführten Therapien trägt also dazu bei, dass die Patienten in einem günstigerem Tumorstadium transplantiert werden, als bei der Resektion. Außerdem werden bei Patienten, die für eine Lebertransplantation auf Grund einer Leberzirrhose gelistet sind engmaschig Untersuchungen des AFPs und Ultraschalluntersuchungen der Leber durchgeführt. Daher kommt es oft auf der Warteliste zur Diagnosestellung des HCCs in einem sehr frühen Zustand. Bei nicht gelisteten Patienten erfolgt die Diagnosestellung meist eher durch Zufall und folglich in einem späteren Tumorstadium, da hier diese Screeninguntersuchungen nicht durchgeführt werden. Die Effektivität des Bridgings hat in den letzten Jahren mit der Erfahrung sehr zugenommen. Livraghi et al. berichteten über ein komplettes Ansprechen im Sinne einer Nekrose nach durchgeführter RFA bei 98,1 % ihres Patientenguts mit HCC in sehr frühem Stadium. Dies führte zu einem 3 und 5 Jahresüberleben von 76% und 55% bei einer gleichzeitig sehr niedrigen periinterventionellen Morbidität und Mortalität. Dies entspricht ungefähr den Ergebnissen der Resektion. Die Gruppe postulierte daraufhin sogar, ob die RFA der Resektion bei zirrhotischen Patienten mit kleinen HCCs nicht sogar überlegen sei [121].

4.5 Therapie im Vergleich zu den aktuellen Therapieempfehlungen und Therapievorschlag

Die Therapieempfehlungen zum Vorgehen bei HCC richten sich nach den BCLC Kriterien und sind bisher für die Transplantation maximal auf die UCSF Kriterien bzw. die „up to 7“ Kriterien ausgeweitet. Hierbei sollten nur singuläre HCCs mit einer Größe von maximal 2 cm bei guter Leberfunktion reseziert werden. In unserer

Analyse ergab sich jedoch, dass deutlich größere HCCs regelhaft reseziert werden und kumulativ ergab sich ein medianer Durchmesser von 4,8 cm, der deutlich größer war als der bei Transplantationen. Außerdem wurden auch 16,4 % an multifokalen Tumoren reseziert, was auch nicht den aktuellen Therapieempfehlungen entspricht. Bei der Transplantation zeigte sich, dass nur 76% innerhalb der Mailand Kriterien transplantiert wurden. Somit zeigt sich eine massive Diskrepanz zwischen den Therapieempfehlungen und der tatsächlich durchgeführten Therapie. Hierbei werden jedoch relativ gute Ergebnisse insgesamt erzielt. Somit stellt sich die Frage nach einer Aktualisierung der Therapieempfehlungen. Ein sehr wichtiger Punkt ist hierbei das Staging des HCCs. Bei den bildgebenden Verfahren werden Sensitivität und Spezifität für CT und MRT mit 50 – 100% angegeben mit steigenden Werten für größere Tumoren [122-124]. Jedoch stellt man immer wieder fest, dass das auf Grund der Bildgebung festgelegte Staging nicht dem Stadium der pathologischen Aufarbeitung entspricht. Dies untersuchten auch Freeman et al. in einer Analyse der UNOS/OPTN Datenbank bei 789 Lebertransplantationen [125]. Hierbei wurden die radiologischen Befunde nochmals untersucht und mit dem pathologischen Ergebnis verglichen. Es zeigte sich insgesamt eine Spezifität und Sensitivität von weniger als 50% für das genaue Tumorstadium in der Bildgebung mittels MRT oder CT. Dabei kam es genauso oft zur falsch geringen Einschätzung wie auch zur falsch hohen Einschätzung. Trotz standardisierter Auswertungsempfehlungen nach den sog. RECIST Kriterien [126] ist die Auswertung doch in gewissem Maße Untersucher abhängig. Eine z.B. zentrale Auswertung durch ein unabhängiges Referenz-radiologisches Zentrum könnte dieses Problem abmildern. Somit müsste an einem besseren und transparenteren Staging System gearbeitet werden. Da sich aber auch hier die Diskrepanz zwischen Therapieempfehlung und tatsächlich durchgeführter Therapie zeigt, besteht hierin ein weiterer Grund zur Etablierung eines neuen Therapieschemas. Auf Grund dieser Datenanalyse und dem diskutierten Einfluss der Wartelistenzeit sowie dem stetig zunehmenden Organmangel könnte man folgendes Therapieschema vorschlagen:

Abbildung 5: Vorschlag für ein neues Therapieschema



5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Therapieempfehlungen zur Transplantation für Patienten mit einem HCC wurden kürzlich in einer Konsensus Konferenz herausgegeben [33]. Jedoch ist auf der Basis der derzeitigen Evidenz in der Literatur eine Therapieempfehlung für sowohl resektable, als auch transplantable HCC nicht sinnvoll möglich. Es zeigt sich eine massive Diskrepanz zwischen derzeitigen Therapieempfehlungen und tatsächlich durchgeführter Therapie. In den letzten Jahren wurde gerade die Transplantation bei der Therapie des HCC sehr hervorgehoben und die Kriterien dafür stetig ausgeweitet. In Zeiten des Organmangels muss dies jedoch sehr kritisch diskutiert werden. Wie unsere Analyse zeigt, kann anhand der vorliegenden Daten kein adäquater Vergleich zwischen der Resektion und Transplantation gezogen werden. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass keine prospektiv randomisierten Daten zu diesem Thema vorliegen und somit die Daten einem hohen Risiko an Bias unterliegen. Ein prospektiv randomisierter Direktvergleich zwischen Transplantation und Resektion ist aber ethisch extrem problematisch. Es scheint zwar, dass die Resektion der Transplantation im Rezidiv- freien Überleben unterlegen ist, jedoch im Gesamtüberleben kein Unterschied besteht. Auf Grund des Organmangels wäre somit vorzuschlagen, resektable HCCs zunächst zu resezieren und erst bei einem Rezidiv oder bei einem Leberversagen bzw. anhaltendem „small for size“ Syndrom eine Transplantation durchzuführen. Das Ergebnis hiernach sollte an Hand der vorliegenden Daten vergleichbar sein bei einer gleichzeitigen deutlichen Ersparnis von Organen, die wiederum anderen Patienten zu Gute kämen. Zum Beweis dieser Vermutung wäre eine prospektiv randomisierte Studie nötig, die bei Patienten für die primär beide Therapieoptionen in Frage kommen die primäre Transplantation mit dem Ergebnis der primären Resektion und anschließend Transplantation bei Rezidiv oder Leberversagen vergleicht.

6. Anhang

6.1 Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: BCLC Behandlungsschema, modifiziert nach der Barcelona Clinic Liver Cancer Group
- Abbildung 2: Literatur Auswahlschema
- Abbildung 3: Gesamtüberleben (OS) nach 3 und 5 Jahren
- Abbildung 4: Rezidiv freies Überleben (DFS) nach 3 und 5 Jahren
- Abbildung 5: Vorschlag für ein neues Therapieschema

6.2 Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1: Okuda Klassifikation
- Tabelle 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) Klassifikation
- Tabelle 3: Liste der eingeschlossenen Studien
- Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv freies Überleben (DFS) nach 3 und 5 Jahren
- Tabelle 5: OS und DFS der gepaarten Studien
- Tabelle 6: OS und DFS der 5 ausgewählten Studien
- Tabelle 7: Leberfunktion im Gesamtkollektiv
- Tabelle 8: Leberfunktion der gepaarten Studien
- Tabelle 9: Leberfunktion der 5 ausgewählten Studien
- Tabelle 10: Prognostische Faktoren und signifikante Wertigkeit
- Tabelle 11: Prognostische Faktoren und Tumor Charakteristika
- Tabelle 12: Prognostische Faktoren und Tumor Charakteristika bei den gepaarten Studien

6.3 Verzeichnis der Abkürzungen

MELD	<u>M</u> odel of <u>e</u> nd stage <u>l</u> iver <u>d</u> isease
eMELD	exceptional MELD
deMELD	drop-out equivalent MELD
AFP	Alpha Feto Protein
HCC	hepatozelluläres Karzinom
LT	Leber Transplantation
LR	Leber Resektion
MeSH	medical subject heading
FLC	fibrolamelläres Karzinom
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
MRT	Kernspintomographie
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	transarterielle Chemoembolisation
SIRT	selektive intraarterielle Radioembolisationstherapie
UNOS	United Network for Organ Sharing
UCSF	University of California, San Francisco
ET	Eurotransplant
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Group
PST	Performance Status
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
TNM	Tumor, Node, Metastases
SLT	„Salvage“ Leber Transplantation
LDLT	Leberlebendspende, Living Donor Liver Transplantation

6.4 Literaturverzeichnis

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: **Global cancer statistics, 2002.** *CA Cancer J Clin* 2005, **55**(2):74-108.
2. El-Serag HB: **Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA.** *Hepatol Res* 2007, **37** Suppl 2:S88-94.
3. El-Serag HB, Mason AC: **Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States.** *N Engl J Med* 1999, **340**(10):745-750.
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: **Hepatocellular carcinoma.** *Lancet* 2003, **362**(9399):1907-1917.
5. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J: **Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects.** *Semin Liver Dis* 2010, **30**(1):61-74.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A *et al*: **Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.** *N Engl J Med* 2008, **359**(4):378-390.
7. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN: **Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study.** *Radiology* 2003, **226**(2):441-451.
8. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J: **Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence.** *J Surg Oncol* 2000, **73**(2):109-114.
9. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C *et al*: **Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma.** *Hepatology* 2001, **33**(5):1124-1129.
10. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y: **A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria.** *Ann Surg* 2010, **252**(6):903-912.
11. Lin CT, Hsu KF, Chen TW, Yu JC, Chan DC, Yu CY, Hsieh TY, Fan HL, Kuo SM, Chung KP *et al*: **Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice?** *World J Surg* 2010, **34**(9):2155-2161.
12. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH *et al*: **Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes.** *Gastroenterology* 2010, **138**(1):52-64.
13. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Horbelt R *et al*: **Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings.** *Ann Surg* 2012, **255**(3):405-414.
14. Eguchi S, Kanematsu T, Aii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M: **Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma.** *Br J Surg* 2011, **98**(4):552-557.

15. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J: **Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective.** *Ann Surg* 2002, **235**(4):466-486.
16. Yeh CN, Lee WC, Chen MF: **Hepatic resection and prognosis for patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: two decades of experience at Chang Gung memorial hospital.** *Ann Surg Oncol* 2003, **10**(9):1070-1076.
17. Sotiropoulos GC, Bockhorn M, Sgourakis G, Brokalaki EI, Molmenti EP, Neuhauser M, Radtke A, Wohlschlaeger J, Baba HA, Broelsch CE *et al*: **R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis.** *Dig Dis Sci* 2009, **54**(4):887-894.
18. Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, El-Assal ON, Taniura H, Uchida M: **Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis.** *Br J Surg* 2001, **88**(4):515-522.
19. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, Frilling A, Paul A, Malago M, Broelsch CE: **Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers.** *J Am Coll Surg* 2007, **205**(1):27-36.
20. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, DeMatteo RP: **Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation.** *Ann Surg* 2003, **238**(3):315-321; discussion 321-313.
21. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller 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**(5):1080-1086.
22. Bruix J, Fuster J, Llovet JM: **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision.** *Liver Transpl* 2003, **9**(7):700-702.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L: **Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.** *N Engl J Med* 1996, **334**(11):693-699.
24. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, de Jong KP, Duvoux C, Kneteman NM, Adam R *et al*: **A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma.** *BMC Cancer* 2010, **10**:190.
25. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL *et al*: **Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis.** *Lancet Oncol* 2009, **10**(1):35-43.
26. 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**(6):1394-1403.
27. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Bru C, Navasa M, Ayuso MC *et al*: **Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power.** *Hepatology* 1998, **27**(6):1572-1577.

28. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K: **Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients.** *Cancer* 1985, **56(4)**:918-928.
29. Llovet JM, Bru C, Bruix J: **Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.** *Semin Liver Dis* 1999, **19(3)**:329-338.
30. Ho CM, Lee PH, Chen CL, Ho MC, Wu YM, Hu RH: **Long-term outcomes after resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma within UCSF criteria.** *Ann Surg Oncol* 2012, **19(3)**:826-833.
31. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, Lee PH, Chen DS, Sheu JC, Chen CH: **Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas.** *Ann Surg Oncol* 2009, **16(4)**:848-855.
32. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Ravaioli M, Cucchetti A, Del Gaudio M, Cescon M, Ziparo V, Pinna AD: **Does surgical resection have a role in the treatment of large or multinodular hepatocellular carcinoma?** *Am Surg* 2010, **76(11)**:1189-1197.
33. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A: **Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report.** *Lancet Oncol* 2012, **13(1)**:e11-22.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *PLoS Med* 2009, **6(7)**:e1000097.
35. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: **Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation.** *Hepatology* 1999, **30(6)**:1434-1440.
36. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC, Audet M, Doffoel M, Wolf P: **Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation.** *Liver Transpl* 2003, **9(5)**:513-520.
37. Pierie JP, Muzikansky A, Tanabe KK, Ott MJ: **The outcome of surgical resection versus assignment to the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg Oncol* 2005, **12(7)**:552-560.
38. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J: **Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival.** *Ann Surg* 2007, **245(1)**:51-58.
39. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, Greig PD: **An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14(9)**:2608-2614.
40. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, Zanella M, Cucchetti A, Vetrone G, Tuci F *et al*: **Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience.** *Am J Transplant* 2008, **8(6)**:1177-1185.
41. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A *et al*: **Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation.** *Ann Surg* 2009, **250(5)**:738-746.
42. Facciuto ME, Rochon C, Pandey M, Rodriguez-Davalos M, Samaniego S, Wolf DC, Kim-Schluger L, Rozenblit G, Sheiner PA: **Surgical dilemma: liver**

- resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and outwith Milan criteria.** *HPB (Oxford)* 2009, **11**(5):398-404.
43. Zhou J, Wang Z, Qiu SJ, Huang XW, Sun J, Gu W, Fan J: **Surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: comparison of resection and liver transplantation.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, **136**(9):1453-1460.
 44. Koniaris LG, Levi DM, Pedroso FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, Tang J, Anderson M, Misra S, Solomon NL *et al*: **Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma?** *Ann Surg* 2011, **254**(3):527-537; discussion 537-528.
 45. 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.** *Ann Surg* 1991, **214**(3):221-228; discussion 228-229.
 46. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A: **Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.** *Ann Surg* 1993, **218**(2):145-151.
 47. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, Hachemanne S, Blanc P, Domergue J, Mouiel J, Gouillat C, Ducerf C, Saric J *et al*: **Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis.** *J Hepatol* 1997, **26**(6):1274-1280.
 48. Colella G, Bottelli R, De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, Alberti A, Belli LS, Gelosa F, Iamoni GM, Rampoldi A *et al*: **Hepatocellular carcinoma: comparison between liver transplantation, resective surgery, ethanol injection, and chemoembolization.** *Transpl Int* 1998, **11 Suppl 1**:S193-196.
 49. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C: **Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis.** *Ann Surg* 1998, **227**(3):424-432.
 50. Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, Cattral MS, Wanless I, Rasul I, Baxter N, Taylor BR, Langer B: **Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation?** *J Gastrointest Surg* 1998, **2**(1):21-27.
 51. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, Fabregat J, Torras J: **Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy.** *J Am Coll Surg* 2000, **190**(5):580-587.
 52. De Carlis L, Giacomoni A, Pirota V, Lauterio A, Slim AO, Bondinara GF, Cardillo M, Scalamogna M, Forti D: **Treatment of HCC: the role of liver resection in the era of transplantation.** *Transplant Proc* 2001, **33**(1-2):1453-1456.
 53. Shabahang M, Franceschi D, Yamashiki N, Reddy R, Pappas PA, Aviles K, Flores S, Chaparro A, Levi JU, Sleeman D *et al*: **Comparison of hepatic resection and hepatic transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients.** *Ann Surg Oncol* 2002, **9**(9):881-886.
 54. Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I: **Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation.** *Liver Transpl* 2005, **11**(10):1242-1251.
 55. Baccarani U, Benzoni E, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Sainz-Barriga M, Bresadola V, Uzzau A, Risaliti A, Beltrami CA *et al*: **Superiority of**

- transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma.** *Transplant Proc* 2007, **39**(6):1898-1900.
56. Moon DB, Lee SG, Hwang S: **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: single nodule with Child-Pugh class A sized less than 3 cm.** *Dig Dis* 2007, **25**(4):320-328.
 57. Perry JF, Charlton B, Koorey DJ, Waugh RC, Gallagher PJ, Crawford MD, Verran DJ, McCaughan GW, Strasser SI: **Outcome of patients with hepatocellular carcinoma referred to a tertiary centre with availability of multiple treatment options including cadaveric liver transplantation.** *Liver Int* 2007, **27**(9):1240-1248.
 58. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, Velten M, Buemi A, Peng J, Grosclaude P *et al*: **Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France.** *J Surg Oncol* 2008, **98**(7):505-509.
 59. Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, Wolf DC, Kim-Schluger L, Visintainer P, Klein KM, Chun H, Marvin M, Rozenblit G *et al*: **Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation.** *Ann Surg Oncol* 2008, **15**(5):1383-1391.
 60. Obed A, Tsui TY, Schnitzbauer AA, Obed M, Schlitt HJ, Becker H, Lorf T: **Liver transplantation as curative approach for advanced hepatocellular carcinoma: is it justified?** *Langenbecks Arch Surg* 2008, **393**(2):141-147.
 61. Rayya F, Harms J, Bartels M, Uhlmann D, Hauss J, Fangmann J: **Results of resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis and noncirrhosis.** *Transplant Proc* 2008, **40**(4):933-935.
 62. Nathan H, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Majno P, Aldrighetti L, Pulitano C, Rubbia-Brandt L, Russolillo N, Philosophe B *et al*: **Comparative performances of staging systems for early hepatocellular carcinoma.** *HPB (Oxford)* 2009, **11**(5):382-390.
 63. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, Iacono C, Piccirillo G, Lunardi M, Pistoso S, Valdegamberi A, D'Onofrio M, Guglielmi A: **Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients.** *J Gastrointest Surg* 2009, **13**(7):1313-1320.
 64. Sotiropoulos GC, Druhe N, Sgourakis G, Molmenti EP, Beckebaum S, Baba HA, Antoch G, Hilgard P, Radtke A, Saner FH *et al*: **Liver transplantation, liver resection, and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: which is the best oncological approach?** *Dig Dis Sci* 2009, **54**(10):2264-2273.
 65. Fan HL, Chen TW, Hsieh CB, Jan HC, His SC, De-Chuan C, Chu CH, Yu JC: **Liver transplantation is an alternative treatment of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria.** *Am J Surg* 2010, **200**(2):252-257.
 66. Kim SJ, Lee KK, Kim DG: **Tumor size predicts the biological behavior and influence of operative modalities in hepatocellular carcinoma.** *Hepatogastroenterology* 2010, **57**(97):121-126.
 67. Lee KK, Kim DG, Moon IS, Lee MD, Park JH: **Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma.** *J Surg Oncol* 2010, **101**(1):47-53.
 68. Canter RJ, Patel SA, Kennedy T, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, Freeman RB, DeMatteo RP, Abt PL: **Comparative analysis of outcome in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the milan**

- criteria treated with liver transplantation versus partial hepatectomy. *Am J Clin Oncol* 2011, **34**(5):466-471.**
69. Fan ST, Poon RT, Yeung C, Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Ng KK, Liu CL, Chan SC: **Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria.** *Br J Surg* 2011, **98**(9):1292-1300.
 70. Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Shimada M, Shirabe K: **A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985-2000.** *Surgery* 2002, **131**(1 Suppl):S153-158.
 71. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, Varotti G, Cetta F, Cavallari A: **Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence.** *Ann Surg* 2003, **237**(4):536-543.
 72. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, Vetrone G, Cavallari A: **Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre.** *Aliment Pharmacol Ther* 2003, **17** Suppl 2:119-129.
 73. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P: **Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview.** *Liver Transpl* 2004, **10**(2 Suppl 1):S58-63.
 74. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, Pons F, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Bru C *et al*: **High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation.** *Liver Transpl* 2004, **10**(10):1294-1300.
 75. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanello M, Grazi GL, Pinna AD: **Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis.** *Liver Transpl* 2006, **12**(6):966-971.
 76. John AR, Khan S, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JA, Bramhall SR: **Multivariate and univariate analysis of prognostic factors following resection in HCC: the Birmingham experience.** *Dig Surg* 2006, **23**(1-2):103-109.
 77. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, Langer B, Grant DR, Greig PD, Gallinger S: **Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes.** *Surgery* 2007, **141**(3):330-339.
 78. Hubert C, Sempoux C, Rahier J, Horsmans Y, Geubel A, Van Beers BE, Annet L, Zech F, Leonard D, Gigot JF: **Prognostic risk factors of survival after resection of hepatocellular carcinoma.** *Hepatogastroenterology* 2007, **54**(78):1791-1797.
 79. Pandey D, Lee KH, Wai CT, Waghlikar G, Tan KC: **Long term outcome and prognostic factors for large hepatocellular carcinoma (10 cm or more) after surgical resection.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14**(10):2817-2823.
 80. Shah SA, Wei AC, Cleary SP, Yang I, McGilvray ID, Gallinger S, Grant DR, Greig PD: **Prognosis and results after resection of very large (>or=10 cm) hepatocellular carcinoma.** *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(5):589-595.
 81. Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi C, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T *et al*: **Outcomes of nontransplant**

- potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation.** *Dig Dis* 2007, **25**(4):303-309.
82. Taura K, Ikai I, Hatano E, Yasuchika K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Machimoto T, Uemoto S: **Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients.** *Surgery* 2007, **142**(5):685-694.
 83. Chirica M, Scatton O, Massault PP, Aloia T, Randone B, Dousset B, Legmann P, Soubrane O: **Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: should we reappraise the role of surgery?** *Arch Surg* 2008, **143**(6):538-543; discussion 543.
 84. Ikegami T, Shimada M, Imura S, Yoshizumi T, Arakawa Y, Tokunaga T, Morine Y, Kanemura H: **The timing of liver transplantation after primary hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a special reference to recurrence pattern and Milan criteria.** *Transplantation* 2008, **86**(5):641-646.
 85. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, Conti F, Calmus Y, Soubrane O: **Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation.** *Liver Transpl* 2008, **14**(6):779-788.
 86. Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL: **Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis.** *Am J Surg* 2008, **195**(5):697-701.
 87. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegna L, Vivarelli M, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Bolondi L *et al*: **Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population.** *Ann Surg Oncol* 2009, **16**(2):413-422.
 88. Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Athanassiou K, Kechagias A, Kelekis D, Madariaga J, Dervenis C: **Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma in the era of UCSF criteria.** *HPB (Oxford)* 2009, **11**(7):551-558.
 89. Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW: **Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score.** *World J Surg* 2009, **33**(11):2412-2419.
 90. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM: **Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg* 2009, **249**(5):799-805.
 91. Park YK, Kim BW, Wang HJ, Kim MW: **Hepatic resection for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis.** *Transplant Proc* 2009, **41**(5):1691-1697.
 92. Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF: **Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience.** *Surgery* 2010, **147**(5):676-685.
 93. Gassmann P, Spieker T, Haier J, Schmidt F, Mardin WA, Senninger N: **Prognostic impact of underlying liver fibrosis and cirrhosis after curative resection of hepatocellular carcinoma.** *World J Surg* 2010, **34**(10):2442-2451.

94. Lee JI, Lee JW, Kim YS, Choi YA, Jeon YS, Cho SG: **Analysis of survival in very early hepatocellular carcinoma after resection.** *J Clin Gastroenterol* 2011, **45**(4):366-371.
95. Muscari F, Foppa B, Carrere N, Kamar N, Peron JM, Suc B: **Resection of a transplantable single-nodule hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A cirrhosis: factors affecting survival and recurrence.** *World J Surg* 2011, **35**(5):1055-1062.
96. Fisher RA, Maroney TP, Fulcher AS, Maluf D, Clay JA, Wolfe LG, Dawson S, 3rd, Cotterell A, Stravitz RT, Luketic VA *et al*: **Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation.** *Clin Transplant* 2002, **16 Suppl 7**:52-58.
97. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A *et al*: **Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg* 2003, **238**(6):885-892; discussion 892-883.
98. Todo S, Furukawa H: **Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan.** *Ann Surg* 2004, **240**(3):451-459; discussion 459-461.
99. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, Ha TY, Song GW: **Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma.** *Liver Transpl* 2007, **13**(5):741-746.
100. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Santoro R, Maritti M, Tacconi G, Spoletini D, Tessitore L, Perracchio L, Visco G *et al*: **First-line liver resection and salvage liver transplantation are increasing therapeutic strategies for patients with hepatocellular carcinoma and child a cirrhosis.** *Transplant Proc* 2007, **39**(6):1857-1860.
101. Mizuno S, Yokoi H, Shiraki K, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Sugimoto K, Takei Y, Yamakado K, Takeda K *et al*: **Prospective study on the outcome of patients with hepatocellular carcinoma registered for living donor liver transplantation: how long can they wait?** *Transplantation* 2010, **89**(6):650-654.
102. Sherman M: **The resurrection of alphafetoprotein.** *J Hepatol* 2010, **52**(6):939-940.
103. Fujioka M, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M: **Immunohistologic study on the expressions of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist II in surgically resected small hepatocellular carcinoma.** *Hepatology* 2001, **34**(6):1128-1134.
104. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegna L *et al*: **Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither?** *Am J Gastroenterol* 2006, **101**(3):524-532.
105. Baccarani U, Isola M, Adani GL, Benzoni E, Avellini C, Lorenzin D, Bresadola F, Uzzau A, Risaliti A, Beltrami AP *et al*: **Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma.** *Transpl Int* 2008, **21**(3):247-254.
106. Schulz KF, Altman DG, Moher D: **CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.** *Int J Surg* 2011, **9**(8):672-677.
107. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R: **Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation.** *N Engl J Med* 2007, **356**(15):1545-1559.

108. 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 Transpl* 2002, **8**(9):851-858.
109. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R: **Results of the first year of the new liver allocation plan.** *Liver Transpl* 2004, **10**(1):7-15.
110. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP: **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list.** *Liver Transpl* 2002, **8**(10):873-883.
111. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP: **A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy.** *Liver Transpl* 2003, **9**(7):684-692.
112. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, Morel P, Mentha G, Combescure C: **A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list.** *Hepatology* 2012, **56**(1):149-156.
113. Belghiti J, Durand F: **Hepatectomy vs. liver transplantation: a combination rather than an opposition.** *Liver Transpl* 2007, **13**(5):636-638.
114. Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Choi GS, Jung GO, Kim JM, Shin M, Choi SJ, Kim SJ, Lee SK: **Primary versus salvage living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: impact of microvascular invasion on survival.** *Transplant Proc* 2012, **44**(2):487-493.
115. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A: **Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis.** *Hepatology* 2000, **31**(4):899-906.
116. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, Roberts J, Reich DJ, Schwartz ME, Miele L *et al*: **Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States.** *Liver Transpl* 2010, **16**(3):262-278.
117. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Vivarelli M, Golfieri R, D'Errico Grigioni A, Panzini I *et al*: **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria.** *Am J Transplant* 2008, **8**(12):2547-2557.
118. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor A, Pitton M: **Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma.** *Liver Transpl* 2006, **12**(8):1260-1267.
119. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, Margreiter R, Vogel W: **Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma.** *Liver Transpl* 2007, **13**(2):272-279.
120. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azoulay D: **Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular**

- carcinoma in patients with cirrhosis.** *Ann Surg* 1997, **226**(6):688-701; discussion 701-683.
121. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S: **Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?** *Hepatology* 2008, **47**(1):82-89.
 122. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, Caralt T, Ayuso JR, Sole M, Sanchez M *et al*: **MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation.** *Hepatology* 2003, **38**(4):1034-1042.
 123. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallerier M, Vilgrain V, Picaud G, Henry L, Berger F, Bizollon T, Gaudin JL *et al*: **Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver.** *J Comput Assist Tomogr* 2001, **25**(3):327-336.
 124. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ: **Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue.** *AJR Am J Roentgenol* 2003, **180**(3):577-584.
 125. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, Edwards E: **Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database.** *Liver Transpl* 2006, **12**(10):1504-1511.
 126. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC *et al*: **New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.** *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**(3):205-216.

7. Veröffentlichung

Ein Teil der Daten wurde jeweils durch einen Posterbeitrag auf folgenden Kongressen diskutiert:

- Jahrestagung der DGCH 2012 in Berlin
- Deutscher Krebskongress 2012 in Berlin
- GASL 2012 in Hamburg

8. Danksagung

Für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung bei der Verfassung dieser Arbeit sowie der Publikation möchte ich in erster Linie Herrn Prof. Dr. Hans J. Schlitt sowie Herrn PD Dr. Andreas A. Schnitzbauer danken. Herrn PD Dr. Andreas A. Schnitzbauer gebührt vor allem Dank für die ständige hervorragende Betreuung und fachliche, immer freundliche Hilfe und nicht zu vergessen auch für die immer währende moralische Unterstützung. Herrn Prof. Dr. H. J. Schlitt möchte ich außerdem für die außerordentlich gute Vermittlung der klinischen sowie operativen Hintergründe zu dieser Arbeit danken und zudem für seine stetige Quelle an wissenschaftlicher und klinischer Anleitung sowie Inspiration.

Herrn Prof. Edward K. Geissler, Ph. D., möchte ich für die Möglichkeit und Einweisung in die experimentelle und klinische Forschung danken, sowie auch für seine unermüdlichen Ratschläge und Hilfestellungen und seine immer offene Tür mit der Möglichkeit zu vielen lehrreichen, inspirierenden Gesprächen.

Herrn Florian Zeman möchte ich für seine außerordentliche Hilfe und Erklärung in der statistischen Auswertung der Daten danken.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern Manfred und Renate Proneth für die Ermöglichung meines beruflichen Werdeganges und die liebevolle Unterstützung während dieser Zeit sowie hierbei auch meiner Schwester Bettina Proneth, Ph. D.. Für moralische, sowie auch fachliche und liebevolle Unterstützung, für ihr Verständnis und stetigen Antrieb gilt ebenso wie meiner Familie ein besonderes Dankeschön meinen Freunden, vor allem an Julia C. Stern, Dr. Tina S. Schnitzbauer und PD Dr. Sven A. Lang.

9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation "Resektion im Vergleich zu Transplantation als kurative Behandlungsoption für das Hepatozelluläre Karzinom bei Patienten mit Zirrhose - Eine systematische Analyse" ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich habe die Dissertation an der folgenden Institution angefertigt:
Klinik und Poliklinik der Chirurgie am Klinikum der Universität Regensburg
Die Dissertation wurde angeregt durch Herrn Prof. Dr. H. J. Schlitt sowie Herrn PD Dr. A. A. Schnitzbauer. Überwacht und Betreut wurde die Dissertation von Herrn PD Dr. A. A. Schnitzbauer.

Ich versichere, dass ich die vorstehenden Angaben nach bestem Gewissen vollständig und der Wahrheit entsprechend gemacht habe.