

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

DISSERTATION

**Die prognostische Relevanz
der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125
vor Lebertransplantationen**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Mete Dericioğlu
aus Wolfsburg

Datum der Promotion: 18.09. 2020

*Meinen Geschwistern
Bilge, Necip und Gül
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Allgemeiner Teil	11
1.1 Einleitung	11
1.3 Definition der Tumormarker	17
1.4 Geschichte der Tumormarker	20
1.5 Aufgaben und Funktionen eines Tumormarkers	21
1.6 Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125	23
1.7 Fragestellung	31
2 Patienten und Methoden	32
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien	32
2.2 Datengewinnung und Dokumentation	33
2.3 Präoperative Diagnostik	33
2.3.1 Bestimmungsmethode (Testprinzip) der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9, CA125	34
2.4 Statistische Analyse	34
2.5 Limitation der Methodik	36
3 Ergebnisse	38
3.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristika	38
3.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten vor Lebertransplantation	38
3.1.2 Altersverteilung	39
3.1.3 Ätiologie der Lebererkrankungen	40
3.1.4 Gruppenverteilung der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung	42
3.2 Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten	43
3.3 Abhängigkeit der Tumormarker zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	44
3.3.1 Abhängigkeit des Tumormarkers AFP zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	44
3.3.2 Abhängigkeit des Tumormarkers CEA zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	45
3.3.3 Abhängigkeit des Tumormarkers CA 19-9 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	46
3.3.4 Abhängigkeit des Tumormarkers CA 125 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	47
3.4 Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit der Höhe des jeweiligen Tumormarker	47
3.4.1 AFP	47

	4
3.4.2 CEA	49
3.4.3 CA 19-9	51
3.4.4 CA 125	53
4 Diskussion	55
5 Schlussfolgerung	67
6 Zusammenfassung	69
7 Literaturverzeichnis	71
8 Eidesstattliche Versicherung	93
9 Lebenslauf	94
10 Danksagung	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumormarker allgemeine Übersicht (Zeichnung M. Dericioğlu)	22
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Patienten	38
Abbildung 3: Gruppenverteilung der Patienten nach ihrer Grunderkrankung	42
Abbildung 4: Überleben der Patienten nach den fünf Erkrankungsgruppen aufgeteilt... ..	43
Abbildung 5: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu AFP in Jahren	48
Abbildung 6: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CEA in Jahren.....	50
Abbildung 7: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CA 19-9 in Jahren	52
Abbildung 8: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CA 125 in Jahren	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnung des LabMELD-Scores.....	12
Tabelle 2: Mögliche Indikationen für eine Lebertransplantation.....	13
Tabelle 3: Mögliche Kontraindikationen für eine Lebertransplantation	15
Tabelle 4: Einflussgrößen und Störfaktoren der Tumormarker	19
Tabelle 5: Referenzbereiche und Halbwertszeiten für die Tumormarker CEA, AFP, CA 19-9, CA 125	25
Tabelle 6: Altersverteilung nach Kategorie	40
Tabelle 7: Präoperative Diagnosen zu den fünf Gruppen aufgeteilt (willkürliche Reihenfolge):	41
Tabelle 8: Abhängigkeit des Tumormarkers AFP zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	44
Tabelle 9: Abhängigkeit des Tumormarkers CEA zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	45
Tabelle 10: Abhängigkeit des Tumormarkers CA19-9 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	46
Tabelle 11: Abhängigkeit des Tumormarkers CA 125 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen	47
Tabelle 12: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für AFP	48
Tabelle 13: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CEA.....	50
Tabelle 14: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CA 19-9	52
Tabelle 15: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CA 125	54

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
AFP	Alpha-Fetoprotein
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CA	Carbonhydrat-Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
EGTM	The Group on European Tumor Markers
ELISA	Enzymimmunassay
evtl.	eventuell
HBs-Ag	Surface-Antigen des HBV
HBs-Ak	Antikörper gegen das HBs-Ag
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
hCG	humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICC	Intrahepatische Cholangiokarzinom
INR	International Normalized Ratio
MSAFP	Maternal Serum AFP
MELD	Model for Endstage Liver Disease
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RIA	Radioimmunassay
SCC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
sog.	sogenannte
TPA	Tissue Polypeptid Antigen
z. B.	zum Beispiel

Abstrakt

Hintergrund:

Die Lebertransplantation stellt für viele Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen die einzige Möglichkeit dar, ein verhältnismäßig normales Leben führen zu können. Aktuell herrscht jedoch ein Mangel an transplantablen Organen. Um die verfügbaren Organe effizient zu nutzen, gilt es, sie denjenigen Patienten zu transplantieren, die die besten Überlebenschancen aufweisen. Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es daher herauszufinden, ob bestimmte Tumormarkerwerte als prognostisches Mittel für das Überleben nach Lebertransplantationen dienen können und ob die Werte eine Korrelation zu einer der zur Lebertransplantation führenden Erkrankung aufweisen.

Methodik:

Die Daten von 1662 Patienten der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden gesichtet und ausgewertet. Hier wurden die routinemäßig präoperativ im Serum bestimmten Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 analysiert. Die Patienten wurden anhand ihrer Ätiologie in fünf Gruppen eingeteilt: Patienten mit chronisch-viralen Hepatitiden, Patienten mit Erkrankungen von biliärer und autoimmuner Genese, Patienten mit einer alkoholtoxischen oder kryptogenen Zirrhose, Patienten mit einem HCC und Patienten mit anderen Lebererkrankungen. Die Tumormarkerwerte wurden daraufhin überprüft, ob sich eine statistische Korrelation zu den Erkrankungsgruppen zeigt, und anschließend, ob es eine Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkerwertes und der Überlebenschance gibt.

Ergebnisse:

Patienten mit einer biliären oder autoimmunen Erkrankung weisen die beste und Patienten mit einem HCC die schlechteste Langzeitprognose bzw. Lebenserwartung auf. Unter den präoperativ bestimmten Tumormarkern zeigt der Tumormarker AFP eine Signifikanz zu der Überlebenschance nach einer Lebertransplantation. Eine weitere Affinität lässt sich beim Tumormarker CEA zu der Gruppe der Patienten, die aufgrund einer kryptogenen oder alkoholtoxischen Genese transplantiert wurden, erkennen. Zu den Tumormarkern CA 19-9 und CA 125 konnte keine Korrelation im Sinne eines prognostischen Markers festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Die prognostische Bedeutung der analysierten präoperativen Tumormarkerwerte bei Patienten mit Lebererkrankungen soll zur Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Strategien bei Lebererkrankungen dienen. Als relevant erweisen sich der Tumormarker AFP sowie, unter Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Tumormarker CEA. Diese können daher einen Beitrag zur frühzeitigen Diagnosestellung leisten und geben einen Ausblick auf den zu erwartenden Krankheitsverlauf. Entsprechend ist bereits frühzeitig die Initiierung der passenden Therapie möglich. Zusätzlich kann die Berücksichtigung der relevanten Tumormarker bei Kontrolluntersuchungen langfristig einen erfolgreichen Verlauf der Transplantation sichern, der sich auch auf die Überlebensstatistik auswirkt.

Abstract**Background:**

For many patients with severe liver disease liver transplantation is the only access to a comparably normal life. Currently, a prevailing lack of available transplant organs can be noticed. Aiming for more efficiency in the dispensation of the available organs, it is reasonable to transplant them to those patients with the best probability of surviving. Therefore, the aim of the current, retrospective study is to examine, whether specific tumor marker values can serve as prognostic tool for survival after liver transplantation and whether these tumor marker values show a correlation to one of the underlying liver diseases leading to transplantation.

Methods:

The data of 1662 patients at Charité Universitätsmedizin Berlin were reviewed and evaluated. Here, the preoperatively determined tumor markers AFP, CEA, CA 19-9, and CA 125 in the serum were analyzed. Based on their aetiology, the patients were divided into five groups: patients with chronic viral hepatitis, patients with diseases of biliary and autoimmune genesis, patients with alcoholic or cryptogenic cirrhosis, patients with HCC, and patients with other liver diseases that led to a liver transplantation. In the first step, it was analyzed whether there is a statistical correlation between tumor marker values and the underlying disease. Afterwards it was examined whether there is a significant correlation between the tumor marker value and the survival probability.

Results:

Patients with biliary or autoimmune disease showed the best and patients with HCC the worst long-term prognosis and life expectancy. Among the preoperatively determined tumor markers, AFP showed a significance for the survival probability after liver transplantation. Another correlation was found between the tumor marker CEA and the group of patients who were transplanted due to a cryptogenic or alcoholic genesis. For the tumor markers CA 19-9 and CA 125 no evidence of a prognostic significance could be found.

Conclusion:

The prognostic significance of the analyzed preoperative tumor marker values of patients with liver diseases allow an optimization of the diagnostic and therapeutic strategies on liver diseases. Tumor markers AFP and CEA markers can be used to determine the early diagnosis and the expected course of the disease. On this basis, an early initiation of treatment is feasible to ensure the long-term survival of the patient. In addition, the consideration of the relevant tumor markers in the course of control examinations allow monitoring the successful long-term course of the transplantation, which is also reflected in general survival rates.

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Seit der ersten orthotopen Lebertransplantation (OLT) im Jahre 1963 durch T. E. Starzl in Denver/Colorado (USA) hat sich dieses klinische Verfahren von einem experimentellen Eingriff zu einem Routine-Verfahren entwickelt und ist inzwischen die Therapie der Wahl für eine Vielzahl von Lebererkrankungen [15]. Chronische Lebererkrankungen mit assoziierten Erkrankungen, wie dem Hepatozellulären Karzinom (HCC), stellen die häufigsten Indikationen zur Transplantation dar [141]. Toxische (z. B. alkoholtoxisch) und entzündliche (z. B. chronische Virushepatitiden) Grunderkrankungen führen in Deutschland am häufigsten zu einer Leberzirrhose [1, Tabelle 2, S. 13], wobei Verschiebungen in den nächsten Jahren zugunsten einer Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) prognostiziert werden. Als seltenere Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose seien beispielhaft Stoffwechselstörungen, eine chronische Stauung der Lebervenen bzw. Gefäßanomalien und kryptogene Formen der Zirrhose (hinter der sich auch eine NASH verbergen kann) genannt [13, 26, 45, 52, Tabelle 2, S. 13]. Ein akutes Leberversagen im Sinne einer hepatischen Dekompensation einer parenchymgesunden Leber, z. B. aufgrund einer Paracetamol-Intoxikation, ist in Deutschland vergleichsweise selten [28].

Die Leberzirrhose kann sehr unterschiedliche Verläufe nehmen. Akute Dekompensationen der Leberfunktion, z. B. als Folge von Infektionen oder Ösophagusvarizenblutungen, mit klinischen Zeichen eines ausgeprägten Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie sind ebenso bekannt wie über mehrere Jahre unkomplizierte, nahezu symptomlose Verläufe [31, 51, 154]. Neben der Vermeidung der Noxe, z. B. Alkohol, bzw. der Behandlung der Ursache, z. B. Hepatitis C, umfasst die Therapie chronischer Lebererkrankungen vor allem die Vorbeugung und Behandlung von Dekompensationen. Diese beschränkt sich in vielen Fällen auf die symptomatische, medikamentöse Behandlung. Individuell abgewogen werden müssen zusätzliche endoskopische oder chirurgische Intervention, z. B. bei Varizenblutungen oder inkarzerierten Nabelhernien [31, 51]. Eine übergeordnete Bedeutung haben die Entschleunigung des Fortschreitens der Leberzirrhose und die Früherkennung oder besser noch die gezielte Vermeidung assoziierter Erkrankungen, wie des HCC. Kann all dies im Verlauf nicht erreicht werden, so stellt die Lebertransplantation eine sehr gute und

bis dato die einzige Möglichkeit dar, wieder ein vergleichbar normales Leben mit gesteigerter Lebensqualität zu führen [8, 82].

Jedes Organ wird entsprechend der Bundesärztekammerrichtlinie unter Verwendung eines Allokationsalgorithmus vermittelt [60]. Das derzeit geltende Maß für die Dringlichkeit der Transplantation ist der MELD-Score (MELD = Model for Endstage Liver Disease). Dieser Score errechnet sich objektiv über drei Parameter, das Serum-Kreatinin, das Serum-Bilirubin und den International Normalized Ratio (INR), und wird als sogenannter labMELD angegeben (siehe Tabelle 1). Der MELD-Score beschreibt die geschätzte Drei-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Ein niedriger MELD-Score ist mit einem geringeren und ein hoher MELD-Score mit einem höheren Risiko vergesellschaftet, innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben. Die möglichen Werte reichen von 6 bis 40, wobei letzterer Wert mit einer 3-Monats-Mortalität von 90 % assoziiert ist. Seit seiner Einführung in Deutschland 2006 ermöglicht der MELD-Score eine Stratifizierung der Warteliste nach der Dringlichkeit. Für einen kleinen Teil der Patienten, z. B. mit HCC oder Primär sklerosierender Cholangitis (PSC), ist die Zuweisung eines MELD-Scores notwendig, da sich die Dringlichkeit nicht über den labMELD abbildet. Dieser sogenannte matchMELD wird abhängig von der Ätiologie der Grunderkrankung innerhalb definierter Grenzen vergeben. Hierbei werden erkrankungsspezifische Kriterien berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit der Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation unabhängig von der Grunderkrankung zu gewährleisten.

Tabelle 1: Berechnung des LabMELD-Scores

MELD-Score = $3,8 \times \ln \text{Bilirubin (mg/dl)} + 11,2 \times \ln \text{INR} + 9,6 \times \ln \text{Kreatinin (mg/dl)}$

Tabelle 2: Mögliche Indikationen für eine Lebertransplantation

Erkrankung	• Indikation
Leberparenchymerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Virus-assoziiert (Hepatitis B, C, D) • Autoimmun • Alkoholtoxisch • Kryptogen
Cholestatische Lebererkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • PBC • Sekundär biliäre Zirrhose • PSC • SCC • Extrahepatische Gallengangsatresie • Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Morbus Byler) • Alagille-Syndrom • Kongenitale Fibrosen • Medikamentös-toxische Cholestase • Caroli-Syndrom
Primäre Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • α1-Antitrypsin-Mangel • Morbus Wilson • Hämochromatose • Tyrosinämie • Galaktosämie • Glykogen-Speicherkrankheiten • Lysomale Speicherkrankheiten • Crigler-Najjar Typ I • Primäre Hyperoxalurie Typ I • Erythropoetische Protoporphyrurie • Primäre Blutungsstörungen (ggf. mit Budd-Chiari-Syndrom) • Störungen des Harnstoffzyklus (z. B. Citrullinämie) • Familiäre Amyloidose
Sekundäre Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • NASH

Fulminant verlaufende Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Virushepatitis • Akute Schwangerschaftsfettleber • HELLP-Syndrom • Budd-Chiari-Syndrom • Primäre Nichtfunktion nach Transplantation
Intoxikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Ecstasy u. a. • Halothan • Amanita phalloides (Knollenblätterpilz) • Tetrachlorkohlenstoff • Paracetamol (Acetaminophen)
Maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • HCC • Neuroendokrine Tumore • Hepatoblastom • Cholangiokarzinom (in Studien)
Andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Zystenleber • Lebertrauma

Durch den gravierenden Organmangel ist die Anzahl der zu einer Transplantation zur Verfügung stehenden Organe in Anbetracht des Bedarfs deutlich zu gering [29, 124]. In Deutschland wurden im Jahr 2017 823 Lebertransplantationen bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen durchgeführt [29, 124]. Dem gegenüber werden laut Statistik von Eurotransplant 1044 Organe benötigt. Der tatsächliche Bedarf an Organen dürfte weit höher liegen, da beispielsweise diejenigen Fälle nicht in der Statistik berücksichtigt werden, die sich noch im Diagnose- oder Listungsprozess befinden [146]. Hoffnungen erfüllten sich nicht, dass diesem negativen Trend durch eine Steigerung der Teilleber-Lebendspende entgegengewirkt werden könnte. So wurden in Deutschland im Jahr 2017 nur 61 Transplantationen nach Teilleber-Lebendspende durchgeführt. Auch Bemühungen durch eine intensivere Aufklärung und Information der Bevölkerung eine erhöhte Spendebereitschaft zu erreichen, trugen bisher nicht dazu bei, die Anzahl an Spenderorganen relevant zu erhöhen. Aktuell wurde bekannt, dass der Organmangel in Deutschland nicht alleine auf eine fehlende Spenderbereitschaft, als vielmehr auch auf eine unzureichende Meldung potentieller Spender zurückzuführen ist [124].

Entsprechende Maßnahmen zur Änderung struktureller Probleme werden aktuell durch das Gesundheitsministerium diskutiert und geprüft. Im Rahmen dieser Diskussion erfolgte beispielsweise am 01.02.2019 eine Änderung des Transplantationsgesetzes mit dem Ziel, die Kapazitäten und die Bereitschaft, mögliche Organspender zu identifizieren, zu erweitern. Demnach sind klinikinterne Transplantationsbeauftragte von übrigen Aufgaben freigestellt und erhalten Zugang zu relevanten Patienteninformationen zur Identifizierung möglicher Spender [1]. Eine weitere Option, den Organmangel auf struktureller und Beschaffungsebene zu minimieren, bestünde in der Etablierung der sogenannten Widerspruchslösung, die sich in europäischen Ländern wie Belgien und Italien als erfolgreich erwiesen hat. Eine entsprechende Anpassung mit Einführen der Widerspruchslösung wurde am 16. Januar 2020 im Deutschen Bundestag aber mehrheitlich abgelehnt.

Tabelle 3: Mögliche Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

Klinisch	<ul style="list-style-type: none"> • Stark reduzierter Allgemeinzustand • Kein vollständiges Ausschöpfen konservativer Behandlungsoptionen • Fehlende Motivation des Patienten
Technisch	<ul style="list-style-type: none"> • Langstreckige portalvenöse Thrombose
Schlechte Kurzzeit-Prognose	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Herz-/ Lungen-Erkrankungen • Ausgeprägte Malnutrition • Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen
Schlechte Langzeit-Prognose	<ul style="list-style-type: none"> • Extrahepatische Malignome • Fortgeschrittenes HCC • Fragliche oder zu kurze Abstinenz • Polytoxikomanie • Neurologische Erkrankungen • Psychiatrische Erkrankungen

Insbesondere in Zeiten des Organmangels scheint es essentiell, dass nicht nur Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation noch sorgfältiger gegeneinander abgewogen werden (vergl. Tabelle 1, S. 12 und Tabelle 2, S. 13), sondern

laut den Bundesärztekammervorgaben auch die Gewichtung der Faktoren stets entsprechend dem wissenschaftlichen Stand angepasst wird [60].

Es wurden in den letzten Jahren mehrere prognostische Faktoren erarbeitet, die eine Ätiologie-spezifische Einschätzung der Dringlichkeit und Prognose nach Lebertransplantation erlauben [82]. Einige dieser Faktoren sind inzwischen in der Bundesärztekammerrichtlinie in Hinblick auf die Erstellung eines matchMELD berücksichtigt. Unabhängig von politischen Lösungsvorschlägen zur Steigerung der Spenderlebern und bereits bekannter Prognosefaktoren bedarf es dringend neuer Werkzeuge, um noch besser abschätzen zu können, wer langfristig von einer Transplantation profitiert.

1.2 Mögliche Bedeutung von Tumormarkern

Vor einer Listung zur Lebertransplantation erfolgt routinemäßig eine umfangreiche Evaluation des Patienten mit dem Ziel, sowohl die Risiken und Erfolgsaussichten als auch die längerfristigen medizinischen, psychologischen und sozialen Auswirkungen einer Lebertransplantation besser einschätzen zu können und den Patienten entsprechend aufzuklären [24, 60]. Im Rahmen einer interdisziplinären Transplantationskonferenz werden anhand der erhobenen Befunde Risiken und potentieller Nutzen abgewogen und die Indikation zur Lebertransplantation individuell festgestellt. Den prognostischen Wert bestehender Kriterien durch Serum-Biomarker zu verbessern steht derzeit im Fokus der Wissenschaft. Insbesondere bei Patienten mit HCC scheint eine biologische Selektionierung mittels Tumormarker zusätzlich zu etablierten bildmorphologischen Kriterien von großem Interesse [63, 141].

An der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin werden die Serum-Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP), Carcinoembryonales Antigen (CEA), Carbonhydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carbonhydrat-Antigen (CA-125) im Rahmen der Evaluation zur Lebertransplantation routinemäßig bestimmt. Deren mögliche prognostische Bedeutung bezogen auf auf das Überleben nach Lebertransplantation wurde in Hinblick auf die verschiedenen Ätiologien aber unzureichend erforscht.

Hier wurde vor allem der Tumormarker AFP hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit bei Lebererkrankungen/Lebertransplantationen untersucht. Insbesondere bei einem HCC

findet der Tumormarker Verwendung. So kann nach der Bestimmung von prä- und postoperativen Werten eine Aussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung getroffen werden. Präoperativ erhöhte AFP-Werte können hierbei ein Indiz für ein späteres schlechtes Transplantatergebnis und damit zusammenhängend für eine kürzere Lebenserwartung sein [161, 162, 163].

Weitere Assoziationen einiger Tumormarker mit nicht-malignen chronischen Lebererkrankungen wurden von anderen Autoren beschrieben, wie z. B. erhöhte Serum-Spiegel von CA19-9 in ca. 50 % von Patienten mit chronischer Virus-Hepatitis B/C [69, 86] oder erhöhte CA-125-Spiegel bei aszitischer Dekompensation der Zirrhose [13, 76, 84]. Die Abnahme von Tumormarkern im Serum als auch in der Aszitesflüssigkeit kann hierbei bei malignen oder benignen Erkrankungen die Aussagekraft durch Erhöhung der Sensivität als auch der Spezifität verstärken [57]. Der mögliche prognostische Wert erhöhter Tumormarker, insbesondere von weiteren Tumormarkern außer AFP, bleibt aber vor geplanter Lebertransplantation und ansonsten unauffälliger Evaluation im Alltag häufig unklar [89].

1.3 Definition der Tumormarker

Tumormarker sind definiert als Tumor-assoziierte Signalsubstanzen oder Antigene, die in Form von Makromolekülen bei Tumoren quantitativ vermehrt, qualitativ verändert oder in topochemisch veränderter Form auftreten. Sie gehören zur heterogenen Gruppe von Substanzen, die vor allem bei malignem Zellwachstum vermehrt in Geweben, Körperflüssigkeiten und Körperausscheidungen nachgewiesen werden können. Es sind folglich Substanzen, die als onkofetale Antigene, mit monoklonalen Antikörpern erkennbare Kohlenhydratepitope, Enzyme, Isoenzyme, onkogene Produkte oder Rezeptoren auftreten können. Bei Tumormarkern handelt es sich dabei aber nicht – mit wenigen Ausnahmen Prostataspezifisches Antigen (PSA) und humanes Choriongonadotropin (hCG) – um tumor- oder organspezifische Antigene, sondern um Substanzen, die in gewissen Konzentrationen auch bei Gesunden (z. B. Rauchern) oder bei Personen mit gutartigen Erkrankungen im Serum nachgewiesen werden können [109] (vgl. Tabelle 4. S. 19).

Heutzutage versteht man unter Tumormarkern im weitesten Sinne nachweisbare biochemische Substanzen, die auf ein Rezidiv eines Tumors hindeuten oder zu seiner Entdeckung und Spezifizierung beitragen können. In diesem Kontext ist insbesondere der zeitliche Verlauf der Tumormarker von Interesse, z. B. unter palliativer Systemtherapie. Tumormarker sind meist nur Tumor-assoziierte Substanzen mit Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratcharakter, die in oder auf Tumorzellen vorkommen (zelluläre Tumormarker) oder durch ihre Umgebung induziert werden [59, 83].

Menschliche Tumoren besitzen die Fähigkeit zur Biosynthese dieser Tumormarker. Einige von ihnen (humorale Tumormarker) sind als zirkulierende Substanzen im Serum oder in anderen Körperflüssigkeiten (Aszites, Pleuraflüssigkeit) nachweisbar. Ihre Konzentration ist hierbei sowohl abhängig von der Expression, Synthese, Freisetzung, Verstoffwechslung, Ausscheidung als auch von der Tumor-Blutversorgung.

Sie korrelieren in hohem Maße mit der Entstehung und Größe von Tumoren sowie der therapiebedingten Tumorverkleinerung [96].

Von ihrem Ursprung her handelt es sich um Vorstufen normaler Antigene wie Blutgruppensubstanzen (z. B. CA 19-9, CA 125), ektopisch synthetisierte Hormone, Fermente oder karzinofetale Antigene (z. B. AFP, CEA). Ihre Messung ist durch hochempfindliche, kommerziell verfügbare radio- oder enzymimmunologische Tests unter Verwendung poly- wie monoklonaler Antikörper mit guter Präzision möglich. Zu berücksichtigen sind hierbei unspezifische Markerspiegel-Beeinflussungen, die sich durch akute Therapieeinwirkung (Operation, Strahlen-, Chemotherapie: akuter Zellzerfall), Störungen des Katabolismus (Leber) und die Ausscheidung (Niere) sowie durch Antikörperinterferenzen (z. B. Applikation monoklonaler Antikörper) ergeben [64, 71, Tabelle 4, S. 19]. Darüber hinaus ist es ratsam, für Verlaufsbestimmungen einheitliche Tests unter Angabe von Hersteller und Testmodell zu verwenden. Auf diese Weise können nicht-tumorbedingte Spiegelschwankungen weitgehend beseitigt und zudem gegebenenfalls Absolut-Differenzen bestimmt werden [3, 72, 83].

Tabelle 4: Einflussgrößen und Störfaktoren der Tumormarker

Allgemein	→ Postoperativer Verdünnungseffekt (durch Blutverlust) → Freisetzung durch Therapie (z. B. Chemotherapie) → Heterophile Antikörper (z. B. HAMA)
Verfahrens-spezifisch	→ CEA: Raucher mit Werten bis 20 µg/l → PSA: rektale Untersuchung/Manipulation im Prostatabereich (z. B. Blasenspiegelung, transurethraler Katheter) → NSE: Hämolyse → CA 19-9: Cholestase → CA 125: Aszites, Leberzirrhose, postoperative peritoneale Reizzustände, Endometriose, Menstruation → SCC: Dermatosen, Nephropathien

Unter anderem aus diesem Grund wurde 1997 in Barcelona die Vereinigung „The Group on European Tumor Markers“ (EGTM) ins Leben gerufen, deren Mitglieder Biochemiker, Ärzte und Wissenschaftler aus verwandten Themenfeldern sind. Diese haben sich zur Aufgabe gemacht, Guidelines für die Messung und Handhabung von Tumormarkern zu erstellen, Ärzte über den optimalen Nutzen von Tumormarkern aufzuklären und entsprechende Fortbildungsveranstaltungen zu organisieren. Zudem stellt die Vereinigung mittlerweile eine Webseite zur Verfügung, aus der sich aktuelle Informationen über ihre Guidelines sowie aktuelles Wissen über Tumormarker und ihren Nutzen entnehmen lassen [96, 107, 111].

Die Tumormarker werden heutzutage aufgrund ihrer Vielseitigkeit verschieden klassifiziert bzw. eingeteilt in:

- Onkofetale und onkoplazentare Antigene (z. B. CEA, AFP, hCG)
- mit monoklonalen Antikörpern erkennbare Kohlehydratepitope (z. B. CA 19-9, CA 125, CA 72-4, CA 15-3)
- Differenzierungs- und Proliferationsantigen (z. B. NSE, PSA, TPA, Beta2-Mikroglobulin)
- ektopisch gebildete Hormone (z. B. ACTH oder Calcitonin beim kleinzelligen Bronchialkarzinom)
- von Tumorzellen gebildete Hormone (z. B. Calcitonin beim medullären Schilddrüsenkarzinom, Insulin beim Insulinom)

- von Tumorzellen gebildete Proteine (z. B. monoklonales Immunglobulin oder Bence-Jones-Protein beim Plasmozytom oder beim multiplen Myelom)
- von Tumorzellen gebildete Enzyme (z. B. NSE beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, PAP beim Prostatakarzinom)
- Autoantikörper

1.4 Geschichte der Tumormarker

Im Jahr 1845 entdeckte William Macintyre in Großbritannien erstmalig eine Substanz, die Bence Jones ein Jahr später als „albuminartig“ beschrieb. Nach der Entdeckung der Bence-Jones-Proteine im Urin von an Plasmozytom erkrankten Patienten zählen diese Leichtketten von Immunglobulinen zu den ersten bedeutenden und bis heute noch effektiv in klinischer Anwendung befindlichen Tumormarkern. In den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts fand Zodek erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des sogenannten „Prolan A“ (später hCG) und dem Genitalkarzinom der Patienten. Im Jahre 1943 gelang von Gross der Durchbruch mit dem Nachweis einer Antigenität von Malignomen. Die Entdeckung des ersten breit einsetzbaren Tumormarkers, des Tissue Polypeptide Antigens (TPA), erfolgte 1957 durch Björklund [71]. Mitte der 1960er Jahre kamen zwei weitere Tumormarker hinzu, das AFP und das CEA, die bis heute in der Medizin einen weit verbreiteten Einsatz finden. Die Existenz des fetalen Antigens wurde hierbei 1956 im Serum menschlicher Feten von Bergstrand und Czar erstmals beschrieben, aber von Abalev 1963 als AFP aus dem Hepatomgewebe isoliert [12].

Die im Jahre 1960 mit einem Nobelpreis ausgezeichnete Erfindung des Radioimmunassays (RIA) durch Berson und Yalow sowie die Weiterentwicklung zum Enzymimmunassay (ELISA) revolutionierte die Messung der Tumormarker im Serum oder in anderen Körperflüssigkeiten (Aszites, Pleuraflüssigkeit etc.).

Das CEA wurde indessen 1965 von den Kanadiern Gold und Freedman entdeckt, welches sie bei Menschen aus Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes sowie aus entodermalem Gewebe menschlicher Feten des zweiten bis sechsten Graviditätsmonats gewannen [22, 57, 117]. Später dann, im Jahre 1975, konnten durch die Verwendung von gezielt einsetzbaren monoklonalen Antikörpern durch Köhler und Milstein weitere Tumormarker, wie CA 15-3 und CA 19-9, ermittelt werden.

Als Höhepunkt folgte im Jahre 1980 durch Richard Ablin der Nachweis des Tumormarkers PSA im Serum von Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. Auch wenn das PSA dafür eigentlich nicht anerkannt ist, zählt es seither als Tumormarker der Wahl bei einem Prostatakarzinom und ist einer der wenigen Detektoren für ein Karzinom [20, 27, 30, 109, 113]. Das CA 125 wurde 1981 durch Bast et al. entdeckt, die nach Injektion von Ovarialkarzinomen bei Mäusen den Anstieg des Antikörpers CA 125 nachwiesen [114, 116, 126].

1.5 Aufgaben und Funktionen eines Tumormarkers

Grundsätzlich lässt der qualitative und quantitative Nachweis von Tumormarkern nicht die Aussage über das Vorliegen, den Verlauf oder die Prognose einer Tumorerkrankung zu. Die zirkulierende Menge an Tumormarkern erlaubt zwar eine Korrelation zu einer malignen Neoplasie, eine Krebsfrüherkennung ist jedoch mit wenigen Ausnahmen (PSA, hCG) sowie dem Einsatz von AFP zur Diagnose eines HCC aufgrund zu geringer Organ- und Tumorspezifität nicht empfehlenswert. Ein erhöhter Wert kann höchstens ein Hinweis auf ein HCC sein [11, 14, 59, 109, 113, 114, 125, 141].

Ein idealer Tumormarker besäße somit einerseits eine hohe Sensitivität, das heißt, alle Erkrankten sollen erkannt werden, und andererseits eine hohe Spezifität, damit die Zahl falsch positiver Befunde möglichst klein bleibt. Zurzeit erfüllt noch kein Tumormarker diese Anforderungen [74].

Die Messung erhöhter Tumormarkerserumspiegel birgt somit das Problem, pathologische Werte, denen eventuell ein maligner Prozess zugrunde liegt, nicht von unspezifischen, harmlosen Konzentrationserhöhungen im Rahmen von benignen Erkrankungen, Entzündungen oder Defekten in der Verstoffwechslung bzw. Elimination des Tumormarkermoleküls, z. B. aufgrund einer vorliegenden Nieren- oder Lebererkrankung, unterscheiden zu können [22, 72] (vergl. Tabelle 3, S. 15).

Aus diesen Gründen werden einige Tumormarker vornehmlich in der klinischen Routine verwendet. Sie dienen eher der Verlaufsplanung, Prognoseabschätzung und Therapieplanung bei Patienten mit Karzinomen. Mit ihrer Hilfe lassen sich Aussagen über Tumortyp, Tumorlokalisierung, Erkrankungsstadium, das Auftreten von Metastasen und/oder Rezidive treffen. Sie werden daher seit ihrer Entdeckung nur als Zusatz zum diagnostischen Instrumentarium angesehen [70, 72, 83].

Die große Vielfalt der unterschiedlichen Tumorarten und die mittlerweile breite Palette an

verschiedenen Tumormarkern haben zudem den Überblick und die Entscheidung des Arztes über den zu wählenden Tumormarker erheblich erschwert (vergl. Abbildung 1, S. 22).

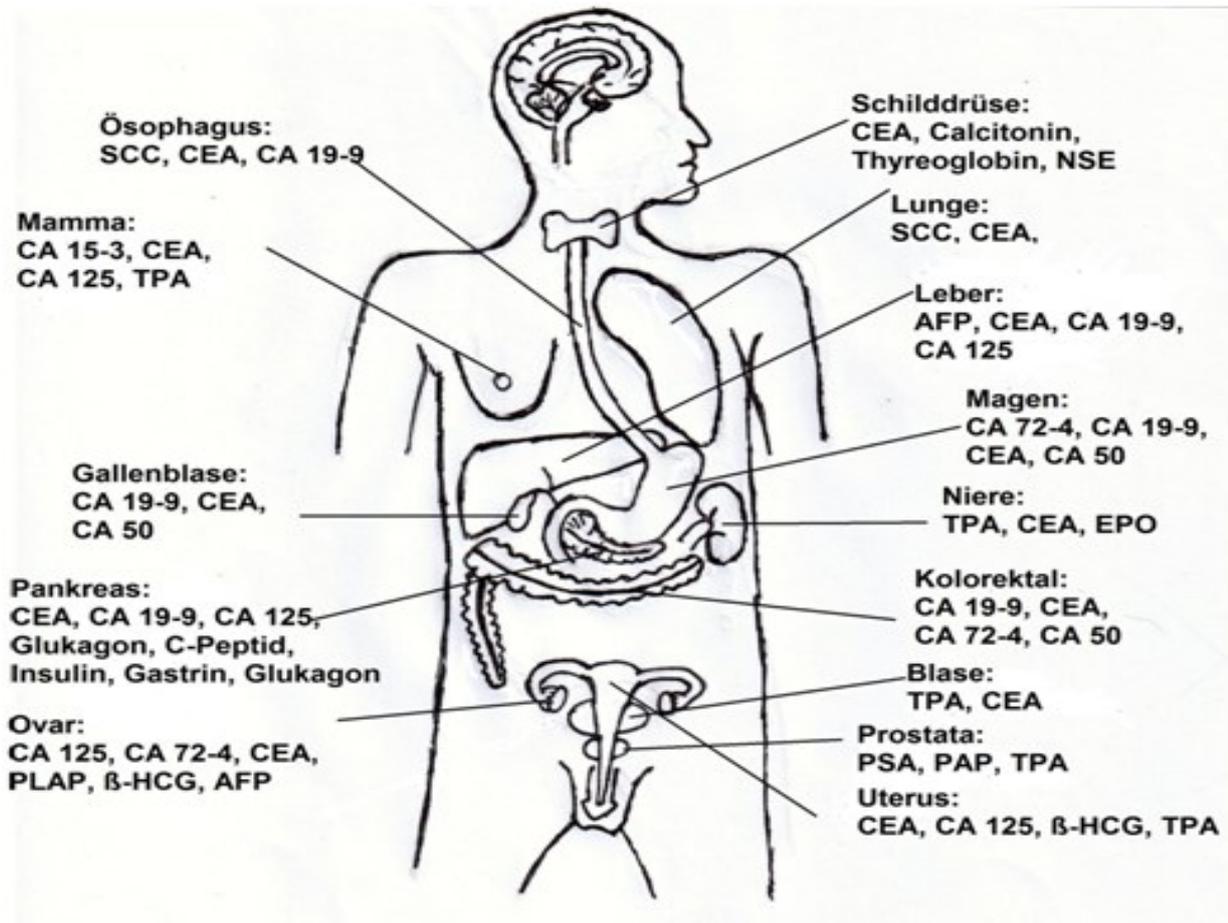


Abbildung 1: Tumormarker allgemeine Übersicht (Zeichnung M. Dericioğlu)

1.6 Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125

1.6.1 Onkofetale-Antigene

1.6.1.1 Alpha-Fetoprotein Antigen (AFP)

Das AFP wird im Verlauf der Fetalentwicklung in der Leber, dem Dottersack und in geringem Ausmaß auch vom Gastrointestinaltrakt gebildet. Es ist ab der 4. Schwangerschaftswoche im fetalen Blut nachweisbar, wobei die höchsten Werte in der 12. bis 16. Woche erreicht werden. Das AFP ist ein einkettiges Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 70 kD und einem Kohlenhydratanteil von 5 % [118]. Es wird der Immunglobulin-Superfamilie zugeordnet. AFP zeigt eine große Ähnlichkeit mit Albumin: Es weist Sequenzhomologien auf und hat viele physiologische Funktionen mit ihm gemeinsam [5, 22, 41, 50, 94, 117]. In geringen Mengen findet es sich nicht nur in der Nabelschnur von Neugeborenen, sondern auch im mütterlichen Serum, da es plazentagängig ist.

Es wird angenommen, dass die physiologische Bedeutung im Schutz vor immunologischer Abstoßung des Feten und in dem Schutz des Feten vor mütterlichen Östrogenen besteht; auch soll es eine Art Ersatz für das später in der Entwicklung überwiegende Albumin sein [48]. Es kann demzufolge bei einigen fetalen Missbildungen sowohl im mütterlichen Serum als auch im Fruchtwasser signifikant erhöht sein. Einer der häufigsten Geburtsdefekte, der Neuralrohrdefekt, kann mit Hilfe erhöhter Maternal Serum AFP Werte (MSAFP) nachgewiesen werden. Ein deutlich erniedrigter AFP-Wert ab der 10. Schwangerschaftswoche kann dagegen auf ein Down Syndrom hindeuten [3, 15, 17, 55, 127, 135, 145]. Die spezifische AFP-Bestimmung im Serum/Plasma wird dabei heutzutage mittels kommerziell verfügbarer Tests durchgeführt [127].

In der Onkologie nimmt es beim HCC sowie bei Keimzelltumoren (Ovarialkarzinom mit Dottersackanteilen, Testistumoren) einen hohen Stellenwert ein. Die oft exponentiell und konstant ansteigenden Werte deuten charakteristisch auf ein HCC oder auf einen Keimzelltumor hin [5, 14, 15, 30, 41, 48, 49, 52, 55, 59, 74, 104, 141].

Die Bestimmung des AFP-Wertes im Humanserum richtet sich demnach vor allem auf diese beiden Zielgruppen und dient zusätzlich als Hilfsmittel zur Überwachung von Risikogruppen, die ein HCC, wie beispielsweise Patienten mit Leberzirrhose, chronischen Hepatitiden oder Alpha-1-Antitrypsinmangel, entwickeln könnten.

So liegt beispielsweise die Inzidenz, ein HCC auf dem Boden einer Hepatitis-assoziiertes Leberzirrhose in Westeuropa zu entwickeln, bei ca. 2 – 7 % [3, 5, 27, 30, 40, 60, 74, 106, 125, 128, 141, 143].

Erhöhte Serumspiegel finden sich bisweilen auch bei anderen malignen gastrointestinalen Tumoren wie bei dem Magenkarzinom, dem kolorektalen Karzinom, dem Pankreaskarzinom und dem Cholangiokarzinom (insb. HCC/ICC Mischtumore) [50, 61, 108, 112, 115, 121, 140, 141, 143, 151]. Erhöhte Serumspiegel bei nicht malignen Lebererkrankungen sind hingegen bei einer Leberzirrhose, Lebernekrose oder aber bei einer akuten bzw. chronischen Hepatitis zu ermitteln.

Die zusätzliche Abnahme mehrerer Tumormarker kann hierbei die Spezifität als auch die Sensibilität beim Aufspüren von Erkrankungen verbessern [57, 111].

Die Halbwertszeit des AFP beträgt fünf Tage (vergl. Tabelle 4, S. 19), so dass sich nach einer Tumoresektion (ohne die Tumorgröße zu berücksichtigen) oder bei einer Lebertransplantation bei dem HCC die Werte zwar normalisieren können, aber ein normaler AFP-Wert ein mögliches Rezidiv des Tumors nicht ausschließt. Das liegt daran, dass vom Primärtumor ausgehende Mikrometastasen nicht ausreichen, um den AFP-Wert auf einen verdächtigen Wert ansteigen zu lassen.

Trotz allem kann der AFP-Wert dazu dienlich sein, Patienten mit einem HCC, die eine Leberteilektomie oder aber eine Lebertransplantation erfahren haben, peri- und postoperativ hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs zu überwachen [61, 63, 95].

Eine Prognose des weiteren Verlaufs der Erkrankung anhand präoperativ entnommener AFP-Werte im Serum lässt sich nicht abgeben. Hierfür ist der alleinige AFP-Wert nicht aussagekräftig genug [61, 63, 125]. Es ist allerdings möglich, mithilfe weiterer Parameter, wie des präoperativen Röntgenbefunds, sofern dieser die ausgemessene Größe des Tumors und die Anzahl der ≥ 1 cm an Größe messenden, darstellbaren Lymphknoten beinhaltet, durch einen eigens hierfür entwickelten Kalkulator eine Prognose für HCC-Patienten abzugeben. Solch ein Kalkulator (z. B. www.hcc-olt-metroticket.org) ist heutzutage im Internet zugänglich und steht für jeden zur Verfügung [155].

Ein weiterer Prädiktor für das Überleben von Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose vor einer bevorstehenden Lebertransplantation beinhaltet die Milan- oder UCSF-Kriterien. Sie dienen, ähnlich dem Kalkulator, der Beurteilung der Erfolgsaussicht einer Lebertransplantation. Sie setzen sich aus rein morphologischen Kriterien zusammen und werden bei der Listung zur Lebertransplantation angewandt. Ausgenommen ist hier allerdings die Bestimmung von präoperativen

Tumormarkerwerten. Der Nutzen von präoperativ bestimmten Tumormarkerwerten als Ergänzung beispielsweise der Milan-Kriterien wird aktuell diskutiert [88, 91, 95]. An diese Diskussionen schließt sich die vorliegende Dissertation an. Bislang wurden vorrangig AFP und CA 19-9 hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das Überleben nach Lebertransplantation analysiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind jedoch, insbesondere aufgrund nicht einheitlich definierter Schwellenwerte, zurzeit nicht generalisierbar und finden daher keine fundierte Anwendung in der Praxis. Die vorliegende Dissertation ergänzt diese Forschungen um ebensolche Analysen hinsichtlich der Tumormarker CEA und CA 125 [85, 88, 91]. Des Weiteren wurde beobachtet, dass Patienten mit einem langsamen Abfall verschiedener Tumormarkerwerte bei physiologischer Halbwertszeit allgemein schlechtere Überlebensraten aufwiesen (vergl. Tabelle 5). Eine ähnlich schlechte Ausgangssituation besteht für Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, deren AFP-Werte jedoch nicht sinken, sondern weiter steigen [24, 61, 90, 139].

Tabelle 5: Referenzbereiche und Halbwertszeiten für die Tumormarker CEA, AFP, CA 19-9, CA 125

Marker	Richtwert	Graubereich	Halbwertszeit (biologisch)
CEA	< 3 ng/ml	< 10 ng/ml	2 – 8 Tage
AFP	< 10 ng/ml	< 500 ng/ml	5 Tage
CA 19-9	< 75 U/ml	< 120 U/ml	4 – 8 Tage
CA 125	< 35 U/ml	< 500 U/ml	5 Tage

1.6.1.2 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

CEA ist ein β 1-Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 175 – 200 kD und einem Kohlenhydratanteil von 50 – 60 %. Der unterschiedliche Kohlenhydratanteil bedingt die Heterogenität, der Proteinanteil des CEA spiegelt die Antigenität wider. Die Produktion des CEA findet während der Embryonal- und Fetalzeit statt. Die Bildung des CEA wird nach der Geburt reprimiert, was dazu führt, dass beim gesunden Erwachsenen kaum noch messbare Serumwerte nachzuweisen sind. Lediglich im Darm, Pankreas- und Lebergewebe finden sich geringe Mengen des CEA.

Der Proteinanteil, welcher aus einer langen Peptidkette von ca. 800 Aminosäuren mit konstanter Zusammensetzung besteht, wird aufgrund seiner Aminosequenzanalogien der CEA-Genfamilie als eine Untergruppe der Immunglobin-Superfamilie zugeordnet [4, 6, 102, 103, 138]. Der sogenannte CEA-Titer lässt sich heutzutage sicher mithilfe monoklonaler Antikörper von mehreren kreuzreagierenden Antigenen spezifisch unterscheiden und kann routinemäßig im Serum von Karzinompatienten quantitativ gemessen werden [33, 74].

Dank der Einführung des RIA und des ELISA konnte diese klinische Routine zur Bestimmung des CEA erheblich erleichtert werden [70, 119, 133, 145].

Die Immunoszintigraphie verwendet hierbei markierte Antikörper gegen CEA, um Tumore ab einer gewissen Größe zu lokalisieren, die gewebständiges CEA enthalten. Die kreuzreagierenden oder CEA-ähnlichen Antigene erschweren den Nachweis dabei zusätzlich, weil ein Teil der Antikörper durch frei zirkulierendes CEA abgefangen wird [119, 132]. Elektromikroskopisch lässt sich das CEA an der Glykokalix der Schleimhaut lokalisieren. CEA ist ein fester Bestandteil vor allem der kolorektalen Schleimhaut und kommt auch in anderen Geweben, wie z. B. im Vaginalepithel oder in verschiedenen Drüsenepithelien, vor [6, 31, 48, 70, 83, 108, 140].

Im Jahr 1975 konnten mittels Fluorescein-markierter CEA-Antikörper verschiedene intrazelluläre Lokalisationen und Sekretionsmechanismen nachgewiesen werden. Das CEA kann demnach als zellständiger oder aber als zirkulierender Tumormarker bei verschiedenen Karzinomkrankungen nachweisbar sein.

Die wichtigsten Zieltumore sind insbesondere das Kolon-/Rektumkarzinom und das medulläre Schilddrüsenkarzinom, die diagnostische Sensitivität des CEA ist hier am höchsten [160]. Bestimmte Tumorarten, wie z. B. das kolorektale Karzinom, besitzen die Fähigkeit, die Regression von CEA aufzuheben, um den CEA-Spiegel im Serum ansteigen zu lassen. CEA-Spiegel im Serum weisen je nach Test meist eine obere

Referenzgrenze auf (leicht höhere Spiegel bei starken Rauchern), an die sich eine Grauzone anschließt. Werte, die über dem Drei- bis Vierfachen liegen, sind hingegen als malignitätsverdächtig anzusehen [6, 108, 115, 134, 140, vergl. Tabelle 4, S. 20].

Bei einem Anstieg der Werte über das Achtfache der Obergrenze des Referenzwertes ist eine maligne Erkrankung als praktisch sicher anzunehmen [48].

Aufgrund der Korrelation zwischen dem gegebenenfalls pathologisch erhöhten CEA-Serumspiegel und dem Stadium der Erkrankung erweist sich der CEA-Wert nicht nur als Indikator für das Ausbreitungsstadium der Erkrankung, sondern damit auch als prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf.

Damit ist der CEA-Wert prädiktiv für das Stadium, aber auch für die Prognose. Ferner kommen CEA-Spiegelerhöhungen bei anderen Karzinomen vor, darunter am häufigsten beim Magen- (45 %), Bronchial- (71 %) und metastasierenden Mammakarzinom (54 %). Beim Magenkarzinom korreliert der CEA-Wert ähnlich wie beim kolorektalen Karzinom mit Tumorgröße, -stadium, Invasionstiefe, Lymphknoten-, peritonealer und Lebermetastasierung und ist dabei ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben [6, 77, 87, 93, 97, 102, 115, 120, 128, 142, 143, 151].

Zudem kann die Aussagekraft der Prognose von leberteilresezierten Patienten aufgrund eines kolorektalen Karzinoms oder ICC durch eine ergänzende Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 gesteigert werden [122]. Das CEA-Wert wird somit vorwiegend in der Therapieüberwachung, vor allem beim kolorektalen Karzinom, aber auch beim Magen- und Bronchialkarzinom bestimmt [115, 143, 151].

Über die Bestimmung von CEA als möglichen Prädiktor für die Prognose von Patienten nach Lebertransplantationen, ähnlich dem AFP oder dem CA 19-9, lässt sich in der gängigen Literatur hingegen nichts finden. Leichtgradig erhöhte CEA-Spiegel werden bei starken Rauchern, Schwangeren, benignen Erkrankungen (Leber-, Pankreas-, Magen-Darm-, Lungen-, Brustkrankungen, Niereninsuffizienz) und vor allem bei Entzündungen beobachtet. Auch bei Männern und bei älteren Personen sind die CEA-Titer im Allgemeinen etwas erhöht [129, 135, 138, vergl. Tabelle 4, S. 20]. In letzter Zeit wurden weitere physiologische Funktionen der CEA-Proteinfamilie zugeschrieben. So vermutet man eine Zell-zu-Zell-Erkennung, eine Adhäsion, eine Zelldifferenzierung, eine Erleichterung der Metastasenbildung, eine Bakterienerkennung, eine Immunsuppression sowie Schutzmechanismen gegen Mikroorganismen [6, 48, 131, 140].

1.6.2 Carbohydrat-Antigene

Zu dieser Gruppe gehören die Tumormarker CA 19-9, CA 125, CA 72-4 und CA 15-3, deren Kohlenhydratepitope unter Verwendung von monoklonalen AK bestimmt werden.

1.6.2.1 Carbonhydrat-Antigen (CA 19-9)

Das CA 19-9 ist ein Glykolipid mit einem Molekulargewicht von ca. 36 kD. Immunchemisch handelt es sich um ein menschliches Blutgruppen-Derivat (Hapten), die sialysierte Form eines Blutgruppen-Lewis^a-Antigens. Da das CA 19-9 ein normaler Bestandteil der Blutgruppensubstanz Lewis-a ist, sind hohe Konzentrationen des CA 19-9 in Sekreten durchaus physiologisch. So können gewisse Konzentrationen z. B. im Stuhl, in der Milch, dem Speichel, Magensaft, Urin und der Bronchialflüssigkeit etc. nachgewiesen werden. Es ist auch ein Bestandteil vieler Schleimhautzellen und kommt im fetalen Epithel von Magen, Darm und Pankreas sowie beim Erwachsenen in geringen Mengen in dem Pankreas, der Leber und Lunge vor.

Das Antigen liegt vorwiegend in zwei verschiedenen Formen vor: als strukturelles Sphingoglykolipid in der Tumorzellmembran (Monosialogangliosid) sowie in den Kohlenhydratstrukturen höhermolekularer Glykoproteine. Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass etwa 5 % der Bevölkerung die Blutgruppenkonstellation Lewis-a oder Lewis-b negativ aufweisen und somit nicht die Fähigkeit besitzen, das CA 19-9 bilden zu können – trotz einer evtl. Tumorbildung [58, 150].

Es kommt in verschiedenen gastrointestinalen Tumoren, aber auch in embryonalem Darmgewebe sowie im Speichel, im Seminalplasma und in der Amnionflüssigkeit vor. Es ist damit vor allem für die Verlaufs- und Therapiekontrolle chirurgisch, radiologisch und zytostatisch behandelter gastrointestinaler Tumoren geeignet. CA 19-9 wird ausschließlich über die Galle ausgeschieden. Nur ein kontinuierlich ansteigender CA-19-9-Wert im Plasma oder Serum bei gleichbleibenden Entzündungs- oder Cholestasezeichen ist als höchst pathologisch anzusehen und deutet auf ein Karzinom hin. Hohe Konzentrationen von CA 19-9 finden sich klassischerweise im Plasma bei Pankreas-, Gallenwegs- und Magenkarzinomen. Frühformen des Magenkarzinoms können hier beizeiten erfasst werden. Die Spezifität des CA 19-9 ist relativ hoch. Klinisch unauffällige Kontrollpersonen haben normale Werte; auch starke Raucher besitzen keinen erhöhten Titer [47, 112].

Darüber hinaus bewirken benigne Erkrankungen, wie beispielsweise eine Cholestase, oder die Menstruation bzw. Schwangerschaft einer Frau die Erhöhung des

Serumspiegels. Aus diesem Grunde ergeben benigne Erkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen, wie z. B. eine Cholangitis, Cholezystitis, Leberzirrhose, Mukoviszidose und massive Lebernekrosen, erhöhte CA-19-9-Werte [72, 157].

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass dieses Problem durch die gleichzeitige Bestimmung von 3-5-Sialyl-Lewis-A-Antigen (CA 19-9) und 2-6-Sialyl-Lewis-A-Antigen gelöst werden kann. Diese Antigene werden in unterschiedlicher Konzentration aus gut bzw. schlecht differenzierten Zellen freigesetzt. Der Quotient aus beiden kann eine CA-19-9-Erhöhung benignen und malignen Ursprungs gut unterscheiden [58, 150].

CA 19-9 gilt aufgrund seiner verhältnismäßig hohen Sensitivität und Spezifität zurzeit als Tumormarker der ersten Wahl für ein vermutetes Gallenwegskarzinom. Aber auch bei Patienten, die an schweren Lebererkrankungen leiden und vor einer unvermeidlichen Lebertransplantation stehen, zeigen sich erhöhte Werte [44, 147].

Der Nutzen des Tumormarkers Ca-19-9 im Zusammenhang mit Lebertransplantationen lässt sich, wie bereits berichtet, in Verbindung mit dem Tumormarker AFP finden. Hierbei dient CA 19-9 gemeinsam mit AFP als Prädiktor für das Überleben der Patienten, die aufgrund eines HCCs einer Lebertransplantation unterzogen worden sind [91]. Der Tumormarker CA 19-9 wird gemeinsam mit AFP als ergänzendes Tool für die Milankriterien angesehen [85, 88].

1.6.2.2 Carbonhydrat-Antigen (CA 125)

Das CA 125 ist ein hochmolekulares Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 kD und einem Kohlenhydratanteil von 25 %. Es handelt sich um ein Differenzierungsantigen, welches sich in fetalem Gewebe von Zölomepithel-Derivaten (Müller'sches Gangepithel), in vielen serösen Ovarialkarzinomzelllinien sowie in Geweben von serösen Adenokarzinomen, Endometrioiden, Klarzell- und undifferenzierten Karzinomen nachweisen lässt [116, 126]. Es wird inzwischen auch als normales Oberflächenantigen des weiblichen Genitaltraktes angesehen. Darüber hinaus kommt es als zirkulierendes Antigen im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Aszites) vor und lässt sich in epithelialen Zellen der Trachea, in den Bronchien, im Kolon sowie in nicht epithelen Zellen wie den Mesothelzellen und anderen Bindegewebsstrukturen nachweisen.

Erhöhte Werte sind im Serum von Schwangeren, im Fruchtwasser, im Zervixsekret und in der Muttermilch belegt. Da das CA 125 auch im Plazentaextrakt nachgewiesen werden

kann, wird es als onkofetales Glykoprotein bezeichnet. Pathologisch erhöhte CA-125-Spiegel finden sich hingegen nicht nur im Serum von Patienten mit malignen Erkrankungen, wie serösen Ovarialkarzinomen, Pankreaskarzinomen, Bronchialkarzinomen, Lungenkarzinomen, kolorektalen Karzinomen oder bei Mammakarzinomen, sondern auch bei benignen Erkrankungen wie bei einer akuten Adnexitis, Pankreatitis, Endometriose, Peritonitis, Cholelithiasis, akuter und chronisch-aktiver Hepatitis, Leberzirrhose, Autoimmunerkrankungen und bei diversen anderen benignen gastrointestinalen Erkrankungen [50, 93, 97, 104, 112, 115, 116, 120, 121]. Ein separater Einfluss auf die Serumkonzentration lässt sich bei Rauchern hierbei nicht feststellen.

Ferner eignet sich CA125 aber auch zur Detektion von gastrointestinalen, Pankreas-, Mamma- und Lungenkarzinomen. Bei Karzinomen des Verdauungstraktes erhöht die gleichzeitige Bestimmung des CA 125 im Serum (als sog. Zweitmarker) die Trefferquote. Als Beispiel wäre die zusätzliche Bestimmung des CA 125 und CA 19-9 bei Pankreaskarzinomen oder die Bestimmung des CA 125 sowie des CEA beim Kolonkarzinom zu nennen [6, 108, 112].

Erhöhte Serumwerte des CA 125 werden bei Patienten, die aufgrund schwerer Lebererkrankungen vor einer Lebertransplantation stehen, beobachtet und in Kombination mit dem Tumormarker CA 19-9 bestimmt [84]. Studien, die über die Fähigkeit des CA 125 als eventueller Prädiktor für die Prognose nach einer Lebertransplantation stehen, existieren bisher nicht.

1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die prognostische Bedeutung von präoperativ erhobenen Tumormarkerwerten auf das Überleben nach Lebertransplantation zu untersuchen. Es soll analysiert werden, ob ein präoperativ erhöhter Tumormarkerspiegel eines oder mehrerer der ausgewählten Tumormarker mit einer geringeren Überlebenschance einhergeht.

Desweiteren wird untersucht, ob eine solche eventuell vorhandene Aussagekraft hinsichtlich des Überlebens nach Transplantation erkrankungsspezifisch ist, d. h. welche Korrelation zwischen der zur Transplantation führenden Erkrankung und dem Tumormarkerwert besteht. Zu diesem Zweck wird jeweils der statistische Zusammenhang zwischen Tumormarkerspiegel und Erkrankungsgruppe sowie Tumormarkerspiegel und Überlebensdauer ermittelt.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die vier routinemäßig präoperativ im Rahmen der Evaluation bestimmten Serum-Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 ausgewählt. Konkret fokussiert sich die vorliegende Dissertation demnach auf folgende Fragen:

- Korrelieren die Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 mit den zur Lebertransplantation führenden Grunderkrankungen?
- Welchen prognostischen Wert haben die präoperativ erhobenen Tumormarker von AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 für das Überleben nach Lebertransplantation?
- Welchen prognostischen Wert haben die Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 für das Überleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Untersuchungsgegenstand ist die mögliche Aussagekraft der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 auf die Überlebensrate von lebertransplantierten Patienten. Die systematische Datenrecherche erfolgte im Zeitraum von Januar 2012 bis April 2012 aus dem Archiv der Chirurgischen Klinik. Hierbei konnten 1622 Patienten identifiziert werden, bei denen im Zeitraum vom 1. September 1988 bis einschließlich 31. März 2004 eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Es wurde nicht zwischen einer orthotopen Lebertransplantation und der Transplantation nach Teilleber-Lebendspende differenziert. Einschlusskriterien waren:

- die Bestimmung der ausgewählten Tumormarker (AFP, CEA, CA 19-9 oder CA 125) im Rahmen der Evaluation vor Lebertransplantation,
- die Analyse der Serumwerte mit Hilfe des ADIVA-Centaur-Tests im Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
- eine durchgeführte Lebertransplantation.

Ausschlusskriterium war die Bestimmung von weniger als zwei der ausgewählten Tumormarker. Weitere Ausschlusskriterien wurden nicht definiert.

Die Patienten wurden in Anlehnung an die gängige Klassifikation der Ätiologie ihrer Grunderkrankung in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt [82].

Gruppe I – Chronisch-virale Hepatitiden

Gruppe II – Biliäre oder autoimmune Erkrankungen

Gruppe III – Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen

Gruppe IV – HCC

Gruppe V – Sonstige Lebererkrankungen

Anschließend wurde die Überlebens- bzw. Sterberate jeder Gruppe nach jeweils zwei Jahren, zehn Jahren und fünfzehn Jahren erfasst. Die spezifischen Sterberaten und dazugehörigen Verlaufskurven wurden dann den Werten der präoperativen Tumormarker im Serum der Patienten gegenübergestellt, um mögliche Korrelationen identifizieren zu können.

2.2 Datengewinnung und Dokumentation

1662 Patienten, welche zwischen September 1988 bis März 2004 transplantiert worden waren, wurden analysiert. Bei allen Patienten wurde im Zuge der Evaluierung zur Lebertransplantation eine Blutentnahme durchgeführt, bei der routinemäßig die vier Tumormarker mit Hilfe der ADIVA Centaur Tests im Labor der Charité bestimmt wurden. Alter, Geschlecht, Tumormarker und Transplantationsindikation wurden erhoben und in Übersichtstabellen dokumentiert und gespeichert.

Zur Datenrecherche wurden die Laborbefunde herangezogen. Zur Datenrecherche, -aufbereitung und -speicherung wurden die Softwareprogramme Microsoft Excel (Version 2003), Redmond, USA und SPSS/IBM (Version 24.0), USA, verwendet.

2.3 Präoperative Diagnostik

Die Bestimmung der Tumormarker erfolgte routinemäßig im Rahmen der Evaluation und war nicht Teil dieser Arbeit. Das aus dem Venenblut stammende Serum wurde im Isotopenlabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, mittels der unten beschriebenen Verfahren auf die Antigene AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 hin untersucht. Grenzwerte zu den einzelnen Tumormarkern wurden nach Empfehlung des Testherstellers und Isotopenlabors angegeben.

2.3.1 Bestimmungsmethode (Testprinzip) der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9, CA125

Zur Bestimmung der Tumormarker im Serum wurde der Test „ADVIA Centaur“ der Firma Bayer AG, Leverkusen, Deutschland, verwendet. „Der ADVIA-Centaur-Test ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt werden.“

„Das System führt je Serum und Tumormarker automatisch folgende Schritte bei den verschiedenen Tumormarkern durch, wobei sich die Menge der Serumproben und die Länge der Inkubationszeit unterscheiden:

- dispensiert eine bestimmte Menge Mikroliter einer Probe in einer Küvette,
- dispensiert eine bestimmte Menge Mikroliter Lite-Reagenz und eine bestimmte Menge Mikroliter Solid Phase und inkubiert diese eine bestimmte Zeit bei 37 °C,
- trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit entionisiertem Wasser,
- dispensiert jeweils eine bestimmte Menge Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen, druckt die Ergebnisse entsprechend den gewählten Optionen aus.“

„Zwischen den Tumormarker-Mengen in der Patientenprobe und der vom System gemessenen Menge der relativen Lichteinheiten (RLU) besteht eine direkte Beziehung [3].“

2.4 Statistische Analyse

Die quantitativen Daten wurden anhand allgemeiner statistischer Kennziffern wie von Mittelwerten, Minimum, Maximum, Median, Spannweite und Standardabweichungen beschrieben und mittels des Funktionsassistenten errechnet.

Das Signifikanzniveau wurde mit p kleiner als 0,05 angenommen.

Die Normalverteilung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe der Berechnung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft. Die bekannteste Anwendung dieses Anpassungstests ist die Überprüfung einer Variablen auf Normalverteilung. Sollte der Test eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p < 0,05$) aufzeigen, sind für die betreffenden Variablen nichtparametrische (verteilungsfreie) Tests zu nutzen.

Die anschließende Ereignisanalyse, die hier in Form einer Überlebensanalyse vorliegt, ist eine statistische Analyse. Sie wird verwendet, um die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis („time to event“) zwischen zwei oder mehr Gruppen miteinander zu vergleichen. „Beim Log-Rank-Test bezieht sich der Vergleich auf die Überlebenszeit verschiedener Gruppen. Der simpelste Fall der Ereignisanalyse liegt dann vor, wenn lediglich die Zeitdauer vom Eintritt in einen Anfangszustand bis zum Erreichen eines bestimmten Endzustandes gemessen wird. Anwendungen findet man vor allem bei der Untersuchung von Lebens- oder Überlebenszeiten in medizinischen Studien, aber ebenso bei der Analyse der Lebensdauer politischer oder gesellschaftlicher Organisationen. Viele der für den Ein-Episoden-Fall entwickelten statistischen Konzepte können auf komplexere Situationen, wie häufig aufeinanderfolgende Episoden oder mehrere Endzustände (competing risks), übertragen werden.“

„Im Folgenden werden wichtige statistische Kenngrößen der Ereignisanalyse im Ein-Episoden-Fall mit einem Anfangs- und einem Endzustand eingeführt. Ferner wird zunächst von einer homogenen Population ausgegangen, das heißt, interindividuelle Heterogenität in Bezug auf verschiedene Merkmale bleibt unberücksichtigt.

In Abhängigkeit von der Zeit fällt die Survivorfunktion monoton ab [16].“

„Es gilt hierbei, die Wirkung von prognostischen Faktoren herauszufinden, z. B. medizinische Therapien oder schädliche Einflüsse besser einschätzen zu können. Das finale Ereignis kann der Tod sein, aber auch andere Endpunkte, wie etwa Genesung, Erkrankung oder das Auftreten einer Komplikation, sind denkbar. Im Zuge der vorliegenden Studie wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet [17].“

2.5 Limitation der Methodik

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive, bivariate Analyse handelt, wurden zwangsläufig einige Aspekte, z. B. der Patientenanamnese, außer Acht gelassen. Die Tatsache, dass kaum Ausschlusskriterien definiert wurden, hat zur Folge, dass eine Vielzahl von Aspekten und Einflussfaktoren in der Betrachtung der Ergebnisse unberücksichtigt bleiben.

Zu den unberücksichtigten Aspekten zählt beispielsweise der Gesundheitszustand bzw. die genaue Anamnese des Patienten vor der Transplantation. Unterschiedliche Schweregrade der der Transplantation zu Grunde liegenden Erkrankung beeinflussen das Transplantationsergebnis ebenso wie zusätzliche Erkrankungen und Komorbiditäten. Die gesteigerten Anforderungen an den Organismus belasten diesen, sodass von einer prolongierten Genesungs- bzw. Rehabilitationsphase ausgegangen werden kann. Ebenso unberücksichtigt blieben in der Betrachtung die Wartezeiten der einzelnen Patienten bis zur Transplantation. Es konnte beobachtet werden, dass eine längere Wartezeit mit einer früheren Sterblichkeit einhergeht [18]. Parallel dazu wurden auch die vor der Transplantation durchgeführten Therapien nicht näher betrachtet. Wie bereits in Kapitel 2.4 näher ausgeführt, können bestimmte Therapien die Konzentration der Tumormarker im Serum verändern. Deutlichen Einfluss auf die Tumormarker-Konzentration nehmen vor allem Operationen, Strahlentherapie und Chemotherapie [19].

Ein weiterer Punkt, auf den in dieser Studie nicht näher eingegangen werden konnte, ist die abnehmende Qualität der Spenderorgane, um die steigende Nachfrage decken zu können. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Daten von Patienten, die zwischen 1988 und 2004 lebertransplantiert wurden, analysiert. Durch die Entwicklungen der letzten Jahre ist es wahrscheinlich, dass die abnehmende Qualität der Spenderorgane auch die für diese Untersuchung herangezogenen Fälle betrifft [158]. Die genauen Auswirkungen müssten mit Hilfe eines geeigneten Scoring-Verfahrens für die Spenderorgane analysiert werden.

Eine zentrale inhaltliche Unklarheit der vorliegenden Untersuchung liegt darin, dass die Todesursachen der betrachteten Patienten nicht näher erläutert werden. In die Betrachtung fließen demnach auch Todesursachen ein, die nicht mit der

Lebertransplantation in Verbindung zu bringen sind, wie bspw. Unfalltod oder Suizid. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation bis zu 72 Jahre alt waren, ist auch ein natürliches, altersbedingtes Lebensende eine mögliche Todesursache, die wenig Aufschluss über Krankheitsverlauf und Transplantationsergebnis zulässt. Inwiefern die ermittelte Sterblichkeitsrate also nicht nur statistisch gesehen, sondern auch reell mit dem gemessenen Tumormarker-Spiegel korreliert, ist eine Frage für weitere Forschungen. Im Zuge dessen gilt es ebenso zu ermitteln, welchen Anteil an der Sterblichkeitsrate, insbesondere der Zwei-Jahres-Rate, intraoperative und postoperative Komplikationen haben.

Da es sich in diesem Fall um eine retrospektive Studie mit Fällen von bereits verstorbenen Patienten handelt, konnten keine Informationen zum Lebensstil der Patienten eruiert und nur bedingt Informationen über Lebensqualität und langfristigen Gesundheitszustand nach der Transplantation gesichtet werden. So wäre es beispielsweise für die Erhebung von Interesse, ob Patienten, die aufgrund alkoholtoxischer Erkrankungen eine Lebertransplantation erhielten, in der Zeit bis zu ihrem Tod einen Rückfall in die Abhängigkeit erlitten oder ob sich bei Patienten, die aufgrund eines Karzinoms behandelt wurden, ein Rezidiv bildete, das unter Umständen schlussendlich zum Tod führte.

Die vorliegende Studie ist demnach als erste Orientierung hinsichtlich der Überlegung, ob Tumormarker eine Aussage über das Transplantationsergebnis und die Überlebensrate der Patienten treffen können, zu verstehen. Weitere, tiefer differenzierende Studien sind notwendig, um die Prognosefähigkeit der einzelnen Tumormarker zu validieren und in ihrem individuellen Verlauf zu verstehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristika

3.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten vor Lebertransplantation

Das Patientenkollektiv bestand aus 1662 Patienten, die im Verlauf eine orthotope Lebertransplantation oder Teilleber-Lebendspende erhalten haben. Der Anteil von männlichen Patienten lag bei 58 % (n = 969), der der weiblichen Patienten bei 42 % (n = 693) (vergl. Abbildung 2).

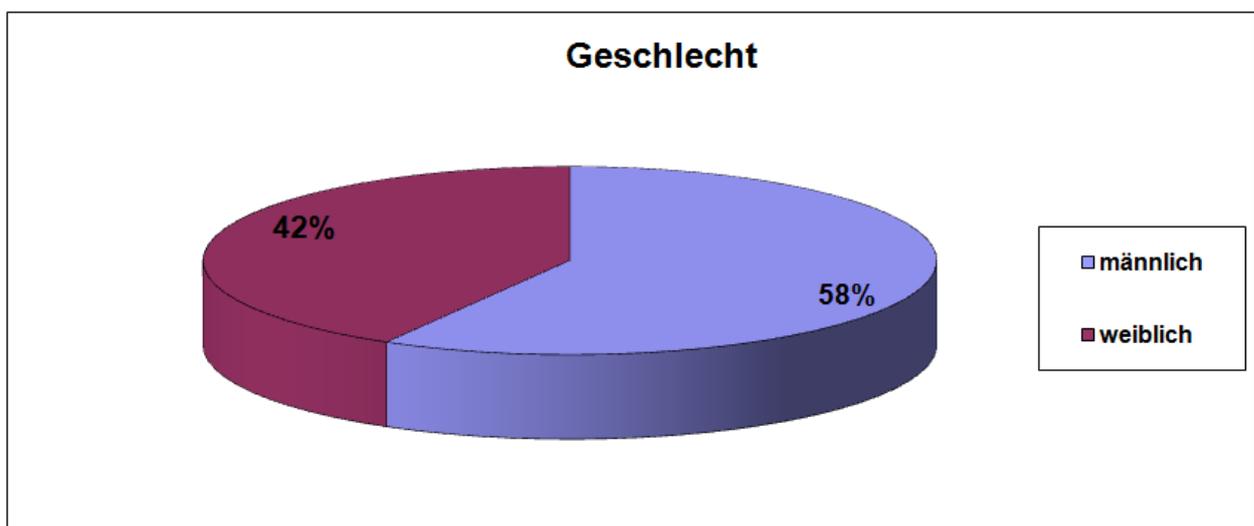


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Patienten

Der Anteil der männlichen Patienten war in Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden) mit (30,3 %, n = 294) am höchsten.

Im Vergleich fiel der Anteil der weiblichen Patienten in Gruppe V (Sonstige Lebererkrankungen) mit (29 %, n = 201) am höchsten aus.

3.1.2 Altersverteilung

Auf die Gesamtkohorte bezogen lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation bei 46 Jahren, der Median bei 49 Jahren (1,5 – 72 Jahre).

In der Gruppe IV (HCC) lag das Alter zum Zeitpunkt der Operation am höchsten, bei einem Median von 55 Jahren (25 – 72 Jahre), im Vergleich zur Gruppe V (Sonstige Lebererkrankungen), wo sich der Median der Patienten bei 37 Jahren (2 Monate – 69 Jahre) befand. Die Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) wies einen Median bei OP von 47 (6 Monate – 67 Jahre), die Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankungen) von 45 (12 – 69 Jahre) und die Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden) von 48 Jahren (11 – 70 Jahre) auf.

Zur besseren Beschreibung der Verteilung des Alters wurden die Patienten in sechs Gruppen unterteilt: Alter von 0 – 20 Jahren, Alter von 20 – 30 Jahren, Alter von 30 – 40 Jahren, Alter von 40 – 50 Jahren, Alter von 50 – 60 Jahren und 60 Jahre und älter.

Die meisten Patienten (n = 172, 39,1 %) wurden aus Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) und Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden) (n = 144, 33,3 %) jeweils im Alter von 50 – 60 Jahren operiert. Die grösste Anzahl an Patienten (n = 52, 28,1 %), welche im hohen Alter (60 und älter) operiert wurden, fand sich in Gruppe IV (HCC) wieder. Die grösste Anzahl an jungen Patienten (20 und jünger) waren in Gruppe V (Sonstige Lebererkrankungen) zu ermitteln (vergl. Tabelle 6, S. 40).

Tabelle 6: Altersverteilung nach Katagorie

			Gruppen					Gesamt
			Chronisch-virale Hepatitiden	Biliäre oder autoimmune Erkrankungen	Alkohol-toxische und kryptogene Erkrankungen	HCC	Sonstige Lebererkrankungen	
Alter Gruppen	unter 20 Jahre	Anzahl	5	6	23	0	79	113
		% von Gruppen	1,2 %	2,6 %	5,2 %	0,0 %	21,2 %	6,8 %
	20 bis unter 30 Jahre	Anzahl	17	31	19	1	47	115
		% von Gruppen	3,9 %	13,3 %	4,3 %	0,5 %	12,6 %	6,9 %
	30 bis unter 40 Jahre	Anzahl	73	32	58	2	60	225
		% von Gruppen	16,9 %	13,7 %	13,2 %	1,1 %	16,1 %	13,5 %
	40 bis unter 50 Jahre	Anzahl	143	65	131	39	67	445
		% von Gruppen	33,1 %	27,9 %	29,8 %	21,1 %	18,0 %	26,8 %
	50 bis unter 60 Jahre	Anzahl	144	68	172	91	95	570
		% von Gruppen	33,3 %	29,2 %	39,1 %	49,2 %	25,5 %	34,3 %
	60 Jahre und älter	Anzahl	50	31	37	52	24	194
		% von Gruppen	11,6 %	13,3 %	8,4 %	28,1 %	6,5 %	11,7 %
Gesamt		Anzahl	432	233	440	185	372	1.662
		% von Gruppen	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.1.3 Ätiologie der Lebererkrankungen

Die Ätiologie der Lebererkrankungen, die zu einer Lebertransplantation oder Teilleber-Lebendspende, war vielfältig. Die alkoholtoxische Leberzirrhose war mit 342 Patienten am häufigsten als präoperative Diagnose vor einer Lebertransplantation vertreten, gefolgt von der Hepatitis C induzierten Leberzirrhose mit 210 Patienten. Weitere 173 Patienten wurden aufgrund einer Hepatitis B induzierten Leberzirrhose und 101 Patienten wegen einer Primären biliären Cholangitis operiert (vergl. Tabelle 7, S. 41).

Tabelle 7: Präoperative Diagnosen zu den fünf Gruppen aufgeteilt (willkürliche Reihenfolge):

<p>Chronisch-virale Hepatitiden (Gruppe I) (n = 432)</p> <p>Hepatitische Zirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis-B-Virus induziert (n = 173) • Hepatitis-B-Virus plus Deltavirus induziert (n = 49) • Hepatitis-C-Virus-induziert (n = 210)
<p>Biliäre oder autoimmune Erkrankungen (II) (n = 233)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunzirrhose: (n = 46) • Primär sklerosierende Cholangitis: (n = 72) • Sekundär sklerosierende Cholangitis: (n = 4) • Primär biliäre Cholangitis: (n = 101) • Sekundär biliäre Zirrhose: (n = 10)
<p>Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen (Gruppe III) (n = 440)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkoholtoxische Zirrhose: (n = 342) • Kryptogene Zirrhose: (n = 98)
<p>HCC (Gruppe IV) (n = 185)</p>
<p>Sonstige Lebererkrankungen (Gruppe V) (n = 372)</p> <p>Pharmakotoxische Zirrhose: (n = 2)</p> <p>Metabolische Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbus Wilson: (n = 11) • Glykogenose Typ I: (n = 1) • Hämochromatose: (n = 8) • α1-Antitrypsin-Mangel: (n = 8) • Morbus Osler: (n = 3) • Morbus Byler: (n = 2) • Mukoviszidose: (n = 4) • Porphyrrie: (n = 4) • Oxalose: (n = 3) • Crigler-Najjar-Syndrom: (n = 2) • Ornithincarbamyl-Transferase-Mangel: (n = 2) • Citrullinämie: (n = 1) <p>Benigne und maligne Lebertumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choleangozelluläres Karzinom: (n = 32) • Hepatoblastom: (n = 4) • Karzinoidmetastase: (n = 7) • Malignes Hämangioendotheliom: (n = 2) • Zystenleber: (n = 23) <p>Angeborene Fehlbildungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gallengangsatresie: (n = 19) • Gallengangshypoplasie: (n = 5) • Caroli-Syndrom: (n = 3) • Kongenitale hepatische Fibrose: (n = 1) <p>Retransplantationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidive: (n = 19) • Transplantatversagen, Abstoßung (Rejektion), Vanishing Bile Duct Syndrome: (n = 31) • Initiale Nichtfunktion: (n = 23) • Ischemic Type Biliary Lesion: (n = 17) <p>Gefäßverschlüsse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschluss A. hepatica: (n = 21) • Vena cava Thrombose: (n = 2) • Pfortaderthrombose: (n = 3) • Budd-Chiari-Syndrom: (n = 19) <p>Trauma, Ruptur, Hämobilie: (n = 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riesenzellhepatitis: (n = 1) <p>Akutes Leberversagen: (n = 86)</p>

3.1.4 Gruppenverteilung der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung

Die Patienten wurden in Anlehnung der gängigen Klassifikation sowie vorangegangener Studien nach der Ätiologie ihrer Grunderkrankung (vergl. Tabelle 8, S. 44) in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt [39, 40].

Die größte Anzahl an Patienten beinhaltet die Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen, n = 440, 27 %), gefolgt von der Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden, n = 432, 26 %), der Gruppe V (Sonstige Lebererkrankungen, n = 372, 22 %) sowie der Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankungen, n = 233, 14 %). Die kleinste Anzahl der Patienten bildete die Gruppe IV (HCC, n = 185, 11 %), (Abbildung 3).

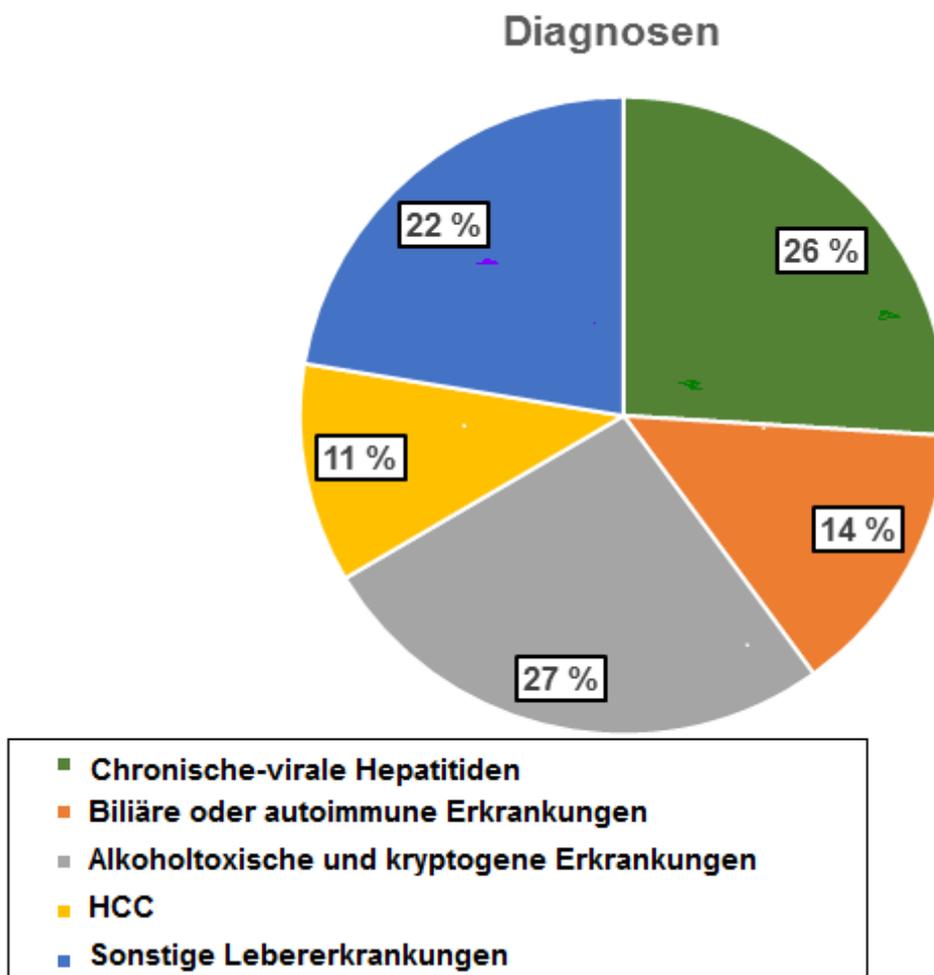


Abbildung 3: Gruppenverteilung der Patienten nach ihrer Grunderkrankung

3.2 Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten

Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt, dass die Gruppe IV (HCC) die niedrigste Lebenserwartung hat. So sind hier nach zwei Jahren 74 %, nach zehn Jahren 53 % und nach 15 Jahren 41 % der Patienten am Leben. In Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) leben nach zwei Jahren 92 %, nach zehn Jahren 74 % sowie nach 15 Jahren 62 % der Patienten; in Gruppe V (Sonstige Erkrankungen) sind es nach zwei Jahren 83 %, nach zehn Jahren 70 % und nach 15 Jahren 64 %. In der Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden) leben nach zwei Jahren 77 %, nach zehn Jahren 73 % sowie nach 15 Jahren 66 % der Patienten. Die Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankungen) hat die vergleichsweise beste Prognose nach Lebertransplantation. Hier leben nach zwei Jahren 94 % der Patienten, nach zehn Jahren 83 % und nach 15 Jahren 74% der lebertransplantierten Patienten (Abbildung 4).

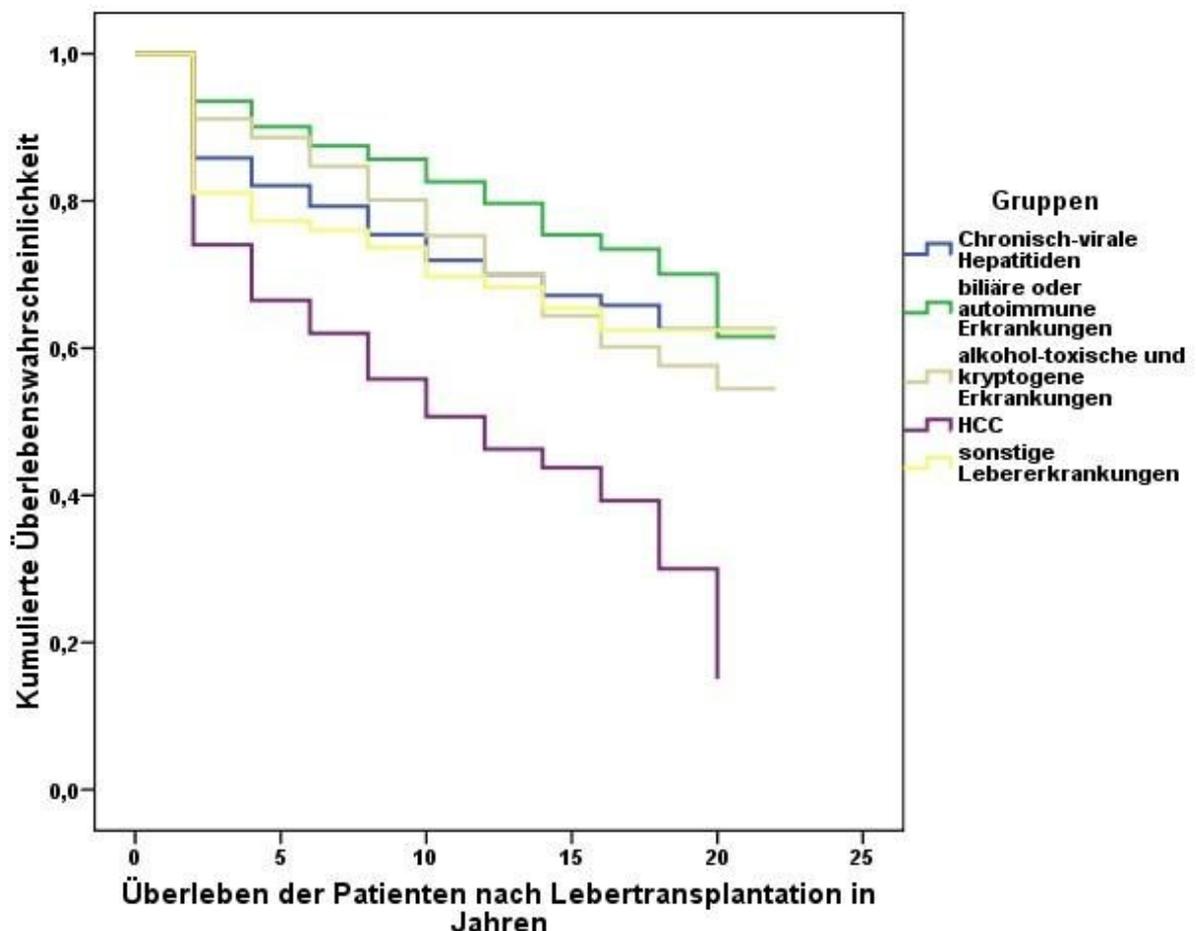


Abbildung 4: Überleben der Patienten nach den fünf Erkrankungsgruppen aufgeteilt

3.3 Abhängigkeit der Tumormarker zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

3.3.1 Abhängigkeit des Tumormarkers AFP zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

Der durchschnittliche AFP-Wert unterscheidet sich zwischen den Gruppen signifikant. Während die Gruppen II, III und V durch einen normwertigen präoperativen Mittelwert des AFP charakterisiert sind, zeigen sich in den Gruppen I und IV erhöhte Mittelwerte. Der durchschnittliche AFP-Wert ist dabei in der Gruppe IV am höchsten, gefolgt von der Gruppe I (Tabelle 8, $p < 0,001$, $F = 16,373$).

Tabelle 8: Abhängigkeit des Tumormarkers AFP zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

AFP-Werte		N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
			µ/l		Untergrenze	Obergrenze
AFP	Chronisch-virale Hepatitiden Gruppe (I)	192	23,08	45,13	16,66	29,50
	Biliäre oder autoimmune Erkrankungen Gruppe (II)	129	5,13	7,17	3,88	6,38
	Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen Gruppe (III)	200	6,83	13,89	4,89	8,76
	HCC (IV)	103	301,38	871,96	130,97	471,80
	Sonstige Lebererkrankungen Gruppe (V)	71	6,10	11,60	3,35	8,84

3.3.2 Abhängigkeit des Tumormarkers CEA zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

Der Tumormarker CEA zeigt einen erhöhten Mittelwert zu Gruppe III (Tabelle 9).

Es besteht eine Abhängigkeit zu dieser Erkrankungsgruppe ($p < 0,001$, $F = 4,774$).

Tabelle 9: Abhängigkeit des Tumormarkers CEA zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

CEA-Werte		N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
					Untergrenze	Obergrenze
CEA			μ/l			
	Chronisch-virale Hepatitiden Gruppe (I)	179	4,94	5,40	4,15	5,74
	Biliäre oder autoimmune Erkrankungen Gruppe (II)	128	3,51	2,93	3,00	4,02
	Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen Gruppe (III)	197	5,54	5,93	4,70	6,37
	HCC (IV)	101	3,56	3,15	2,94	4,18
	Sonstige Lebererkrankungen Gruppe (V)	66	4,12	5,79	2,70	5,55

3.3.3 Abhängigkeit des Tumormarkers CA 19-9 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

Der Tumormarker CA 19-9 ging mit erhöhten Mittelwerten einher. Eine Signifikanz oder Abhängigkeit zu einer Erkrankungsgruppe konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 10, p-Wert = 0,988, F = 0,081).

Tabelle 10: Abhängigkeit des Tumormarkers CA19-9 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

CA-19-9-Werte		N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
			µ/l		Untergrenze	Obergrenze
CA 19-9	Chronisch-virale Hepatitiden Gruppe (I)	182	44,99	46,28	38,22	51,76
	Biliäre oder autoimmune Erkrankungen Gruppe (II)	131	47,44	63,25	36,50	58,37
	Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen Gruppe (III)	205	44,00	61,39	35,54	52,45
	HCC (IV)	95	44,11	47,84	34,36	53,85
	Sonstige Lebererkrankungen Gruppe (V)	65	45,01	69,22	27,86	62,16

3.3.4 Abhängigkeit des Tumormarkers CA 125 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

Der Tumormarker CA 125 wies keine erhöhten Mittelwerte zu einer der Erkrankungsgruppen auf, sodass keine Signifikanz festgestellt werden konnte (Tabelle 11, p-Wert = 0,557, F = 0,752).

Tabelle 11: Abhängigkeit des Tumormarkers CA 125 zu den jeweiligen Erkrankungsgruppen

CA-125-Werte		N	Mittelwert U/ml	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
					Untergrenze	Obergrenze
CA 125	Chronisch-virale Hepatitiden Gruppe (I)	129	235	307,06	181,51	288,49
	Biliäre oder autoimmune Erkrankungen Gruppe (II)	94	220,38	303,88	158,14	282,62
	Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen Gruppe (III)	150	275,75	339,96	220,90	330,60
	HCC (IV)	68	205,37	345,39	121,76	288,97
	Sonstige Lebererkrankungen Gruppe (V)	45	251,82	328,36	153,17	350,47

3.4. Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit der Höhe des jeweiligen Tumormarker

3.4.1 AFP

Ein erhöhter AFP-Wert im Serum (oberhalb des Grenzwertes von 10 µg/l) ging bei den Patienten mit einer schlechten Prognose nach einer Lebertransplantation einher (p-Wert = 0,007).

So verstarben postoperativ innerhalb der ersten zwei Jahre ca. 14 % der Patienten, bei denen sich ein hoher AFP-Wert (>10 µg/l) nachweisen ließ, im Gegensatz dazu ca. 9 % der Patienten, die einen niedrigen AFP-Wert (≤ 10 µg/l im Serum) zeigten. Darüber hinaus wurde deutlich, dass nach zehn Jahren etwa 68 % der Patienten mit einem hohen und

77 % der Patienten mit einem initial niedrigen AFP-Wert überlebten. Nach fünfzehn Jahren sind 57 mit einem hohen und 67 % mit einem niedrigen AFP-Wert am Leben (vergl. Abbildung 5 und Tabelle 12).

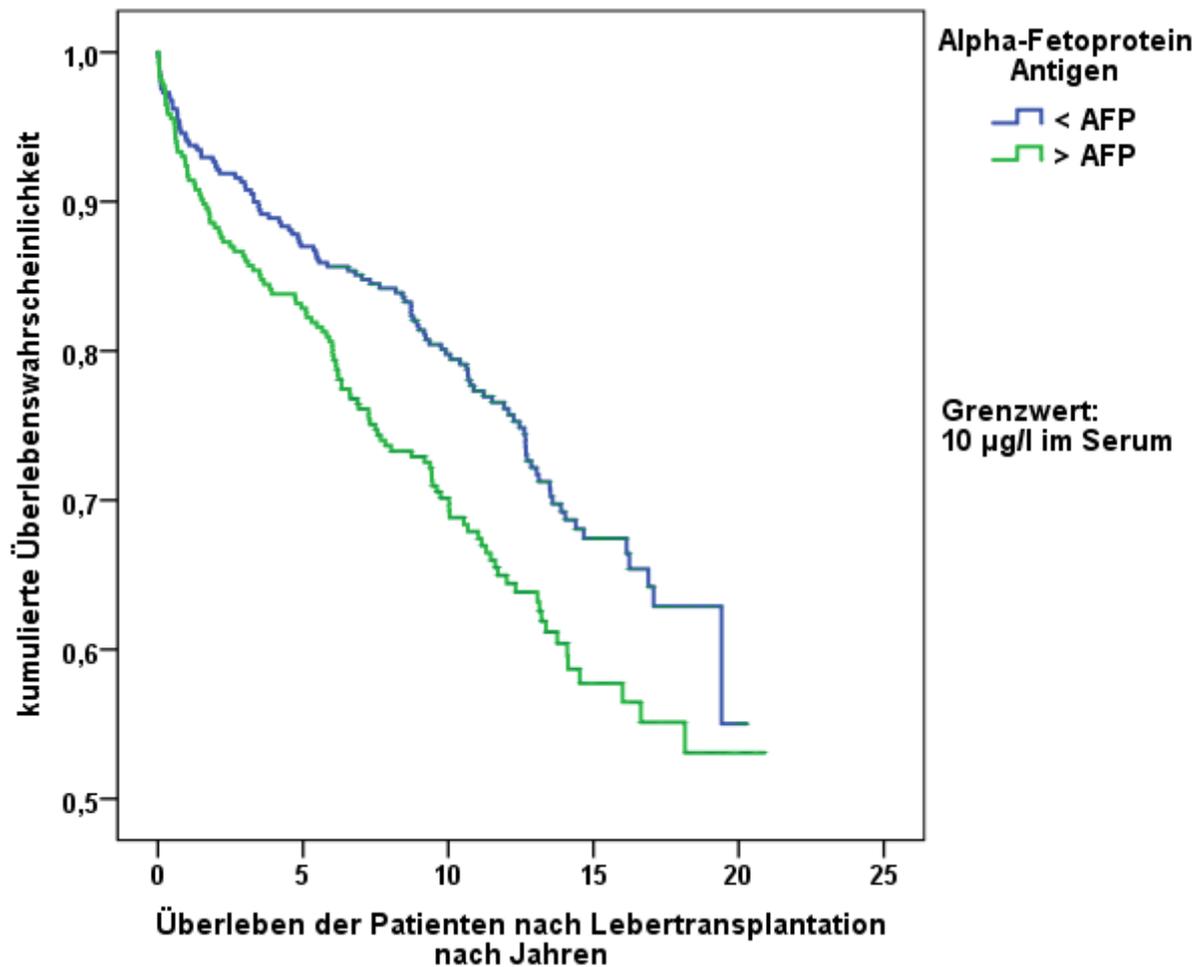


Abbildung 5: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu AFP in Jahren

Tabelle 12: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für AFP

AFP	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
< AFP n = 369	15,79	0,37	15,07	16,52
> AFP n = 315	14,61	0,47	13,70	15,52
Gesamt n = 684	15,45	0,30	14,86	16,04

3.4.2 CEA

Es zeigt sich, dass keine Korrelation zwischen der Höhe des CEA-Wertes und der Überlebensdauer besteht, sofern die Diagnose des jeweiligen Patienten bei der Betrachtung unberücksichtigt bleibt. Es lässt sich keine Signifikanz (p -Wert = 0,922) hinsichtlich des Überlebens bei einem Grenzwert von über 5 $\mu\text{g/l}$ im Serum der Patienten feststellen.

So sind nach zwei Jahren 87 % mit einem niedrigen und 91 % der Patienten mit einem hohen CEA-Wert am Leben. Nach zehn Jahren überlebten 74 % der Patienten mit einem niedrigen und 72 % der Patienten mit einem hohen CEA-Wert. Fünfzehn Jahre nach Lebertransplantation sind jeweils ca. 63 % der Patienten mit einem hohen oder niedrigen CEA-Wert am Leben (vergl. Abbildung 6, S.51 und Tabelle 13, S. 50).

Eine Signifikanz hinsichtlich eines hohen oder aber niedrigen CEA-Tumormarkerwertes zu den einzelnen Gruppen kann nicht festgestellt werden.

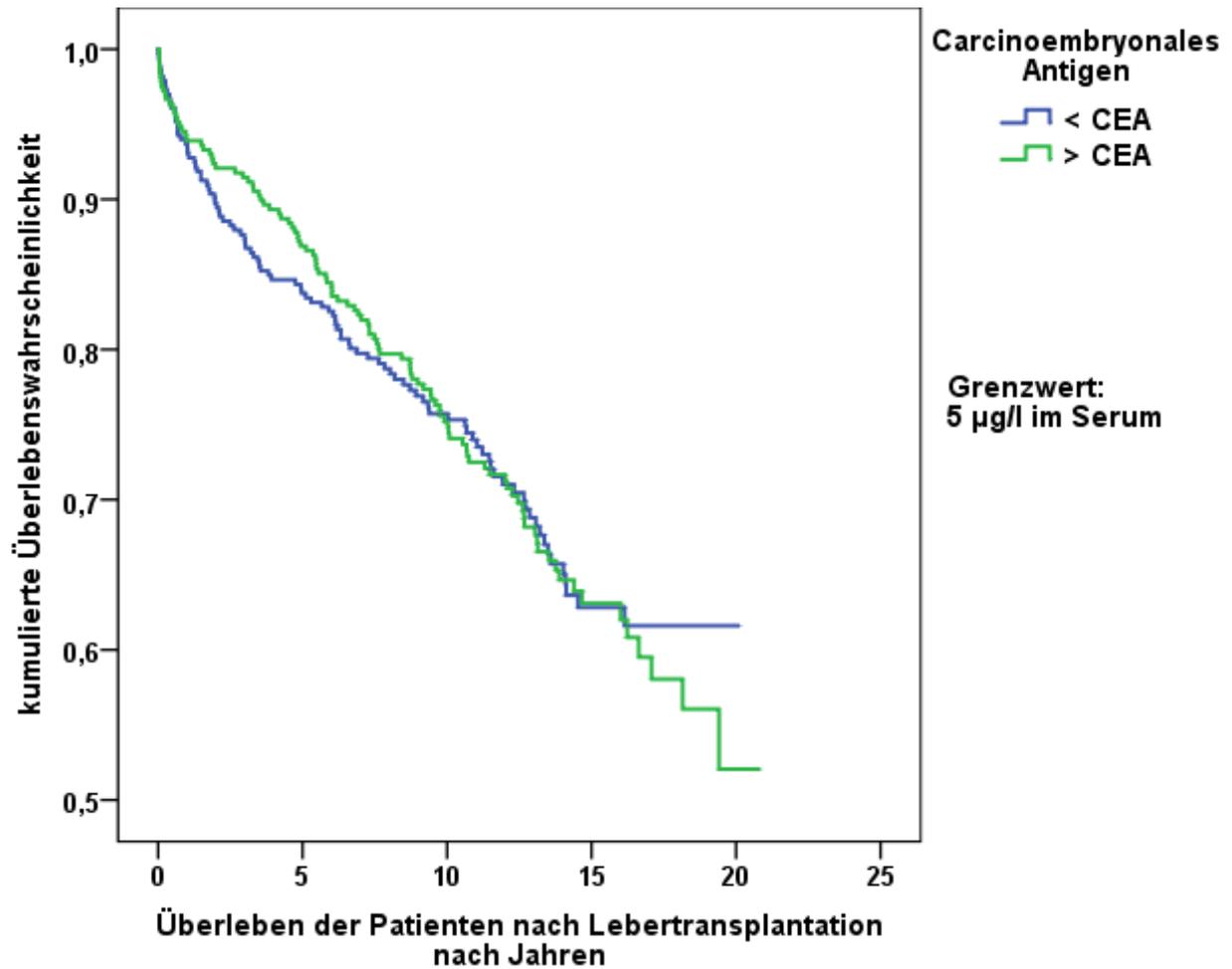


Abbildung 6: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CEA in Jahren

Tabelle 13: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CEA

CEA	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
< CEA n = 332	15,05	0,42	14,24	15,86
> CEA n = 328	15,48	0,42	14,62	16,26
Gesamt n = 660	15,42	0,31	14,82	16,02

3.4.3 CA 19-9

Das CA 19-9 zeigt ebenfalls keine Signifikanz (p -Wert = 0,718) hinsichtlich des Überlebens bei einem Serumwert der Patienten oberhalb des Grenzwertes von 37 $\mu\text{g/l}$. Er deutet nicht darauf hin, dass, falls der Patient einen hohen Wert aufweist, dieses mit einem höheren Risiko einhergeht, in den ersten Jahren nach der Lebertransplantation zu versterben.

Es zeigt sich, dass nach etwa zwei Jahren ca. 13 % mit einem hohen CA-19-9-Wert verstorben sind, im Gegensatz zu etwa 9 % mit niedrigen CA-19-9-Werten. Nach zehn Jahren überlebten etwa 73 % mit einem niedrigen und ca. 72 % mit hohen CA-19-9-Werten. Fünfzehn Jahre nach Lebertransplantation lebten noch 65 % der Patienten mit hohen und 61 % mit niedrigen CA-19-9-Werten (siehe Abbildung 7 und Tabelle 14, S. 52). Eine Signifikanz entsprechend hohen oder niedrigen CA-19-9-Tumormarkerwerten zu den einzelnen Gruppen gibt es nicht.

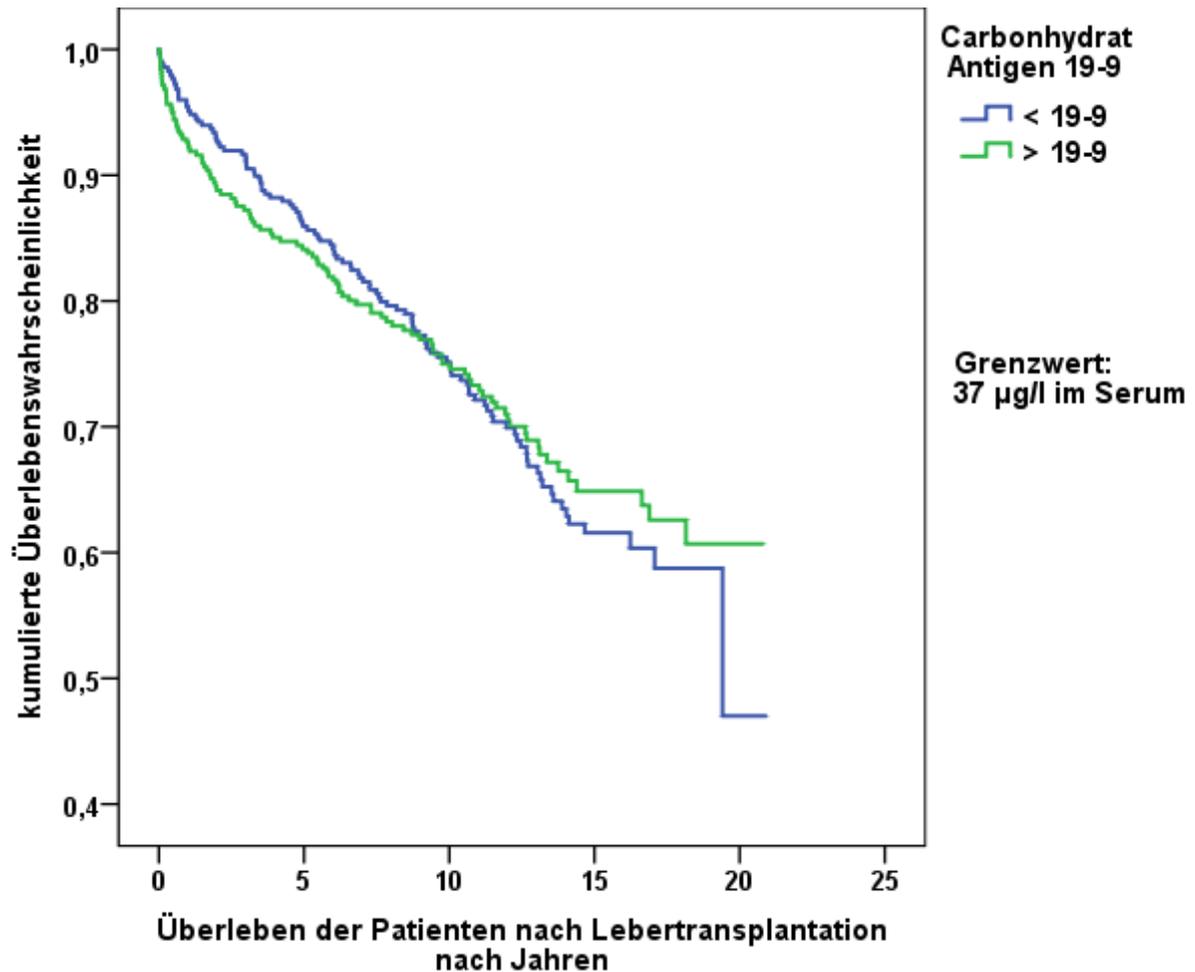


Abbildung 7: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CA 19-9 in Jahren

Tabelle 14: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CA 19-9

CA 19-9	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
< CA 19-9 n = 348	15,37	0,43	14,52	16,22
> CA 19-9 n = 321	15,51	0,44	14,64	16,37
Gesamt n = 669	15,50	0,30	14,91	16,10

3.4.4 CA 125

Das CA 125 zeigt zwar keine Signifikanz (p -Wert = 0,101) im Hinblick auf das Überleben, bei einem Serumwert der Patienten oberhalb des Grenzwertes von 35 U/ml lässt sich aber eine Tendenz verzeichnen. Ein hoher Wert weist darauf hin, dass die Patienten ein höheres Risiko tragen, früher nach einer Lebertransplantation zu versterben. So sind nach zwei Jahren ca. 91 % mit einem niedrigen CA-125-Wert und 87 % mit hohen CA-125-Werten am Leben. Nach zehn Jahren überlebten etwa 75 % mit einem niedrigen und ca. 69 % mit einem hohen CEA-Wert. 15 Jahre nach Lebertransplantation lebten ca. 64 % der Patienten mit hohen und knapp 54 % mit niedrigen CA-125-Werten (siehe Abbildung 8, S. 55 und Tabelle 15, S. 54).

Eine Signifikanz entsprechend einem hohen oder niedrigen CA-125-Tumormarkerwert zu den einzelnen Gruppen kann nicht festgestellt werden.

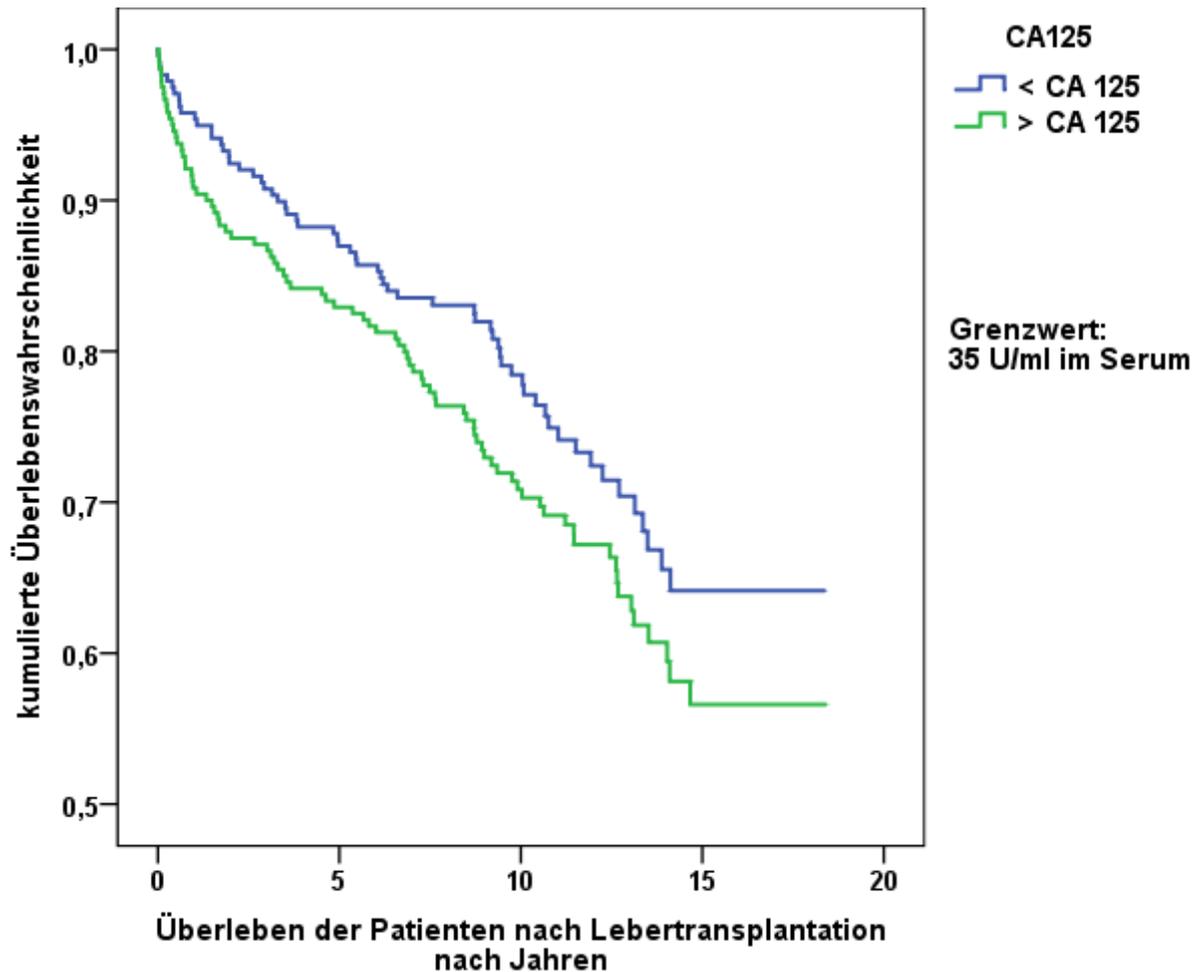


Abbildung 8: Überleben der Patienten in Abhängigkeit zu CA 125 in Jahren

Tabelle 15: Mittelwert für die Überlebenszeit (Jahre) für CA 125

CA 125	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
< CA 125 n = 238	14,46	0,42	13,64	15,28
> CA 125 n = 240	13,43	0,45	12,55	14,30
Gesamt n = 478	13,94	0,31	13,34	14,54

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Kernproblematik

Im Bereich der Lebertransplantationen ist die Prognose des postoperativen Krankheitsverlaufs und Transplantationsergebnisses von besonderer Bedeutung, um frühzeitig erkennen zu können, ob der Patient hinsichtlich des Langzeitüberlebens von einer Lebertransplantation profitiert.

Die Indikation einer risikobehafteten, aber lebenserhaltenden chirurgischen Therapie im Sinne einer Lebertransplantation ließe sich leichter und vor allem früher für den Patienten stellen [2]. So kann verhindert werden, dass ein Spenderorgan zu spät oder unnötigerweise transplantiert wird. Darüber hinaus sollten den Patienten aus ethischen Gründen und aufgrund der Effektivität die ohnehin nur knapp zur Verfügung stehenden Spenderorgane unter Berücksichtigung des zu erwartenden Ergebnisses nach der Transplantation, des Wiederauftretens der Grunderkrankung und der Lebensqualität des Patienten zugeteilt werden [39].

4.2 Aussagekraft der Tumormarker zum Überleben je nach Erkrankung

4.2.1 Chronisch-virale Hepatitiden

26 % aller Patienten, deren Werte in dieser Arbeit verwendet werden, gehören der Erkrankungsgruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden) an. In dieser Studie leben zwei Jahre nach der Transplantation 77 %, nach zehn Jahren 73 % sowie nach 15 Jahren 66 % der Patienten. Dies deckt sich annähernd mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Hier werden je nach Studie Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überleben von 70 %/85,9 % bzw. 50 %/84,3 % angegeben [19, 80, 56]

Bei der Sichtung der möglichen Korrelationen zwischen den einzelnen ausgewählten Tumormarkern und der Gruppe I (Chronisch-viralen Hepatitiden) fiel der im Vergleich zu den anderen Erkrankungsgruppen mit 23,08 deutlich erhöhte Mittelwert des AFP auf. Stärker zeigte sich der Unterschied zwischen dem Tumormarkerwert und der Überlebenschance nur bei der Gruppe IV (HCC). Es lässt sich demnach ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten AFP-Wert und einer chronisch-viralen Infektion der Leber vermuten. Wie der Zusammenhang bedingt ist, ist jedoch unklar. Möglich wäre, dass er darauf beruht, dass eine Vielzahl Patienten mit einem Hepatitis B

Virus (HBV) oder einem Hepatitis C Virus (HCV) in der Folge auch HCC aufweisen. Auf diese Verbindung stützt sich ebenfalls die aktuelle Forschung. Die Korrelation zwischen AFP und HBV/HCV wurde bislang ausschließlich im Kontext der Bedeutung und Aussagekraft des Tumormarkers für HCC untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich die Aussagekraft des AFP bezüglich des HCC-Risikos bzw. -Befundes deutlich verringert, sobald die Patienten zeitgleich eine HBV-/HCV-Infektion aufweisen [153]. Einige Forscher gehen sogar so weit, dass eine gesicherte Aussage bezüglich des HCC bei zeitgleicher HBV-/HCV-Infektion nicht möglich ist, da die Sensitivität zu stark eingeschränkt wird [32]. Zwischen den übrigen untersuchten Tumormarkern und chronisch-viralen Hepatitiden konnte keine Korrelation festgestellt werden.

Zusätzlich konnte im Zuge der vorliegenden Studie aufgezeigt werden, dass erhöhte AFP-Werte ab 10 µg/l im Serum mit einer verschlechterten Überlebensprognose nach Lebertransplantation einhergehen. Die Vermutung liegt demnach nahe, dass der AFP-Wert als prognostisches Mittel für die Überlebensdauer der Patienten mit HCC zu nutzen ist. Diese prognostische Aussagekraft ist in Bezug auf die übrigen Erkrankungsgruppen nicht feststellbar.

Statistisch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen AFP und der Überlebensdauer bei Patienten mit chronisch-viraler Hepatitis festgestellt werden, sodass die Annahme bislang nicht als gesichert gesehen werden kann. Mehr Aufschluss könnten Studien liefern, die zwischen HBV-/HCV-infizierten Patienten mit HCC und HBV-/HCV-infizierten Patienten ohne HCC differenzieren.

Zu beachten ist bei der Betrachtung, dass sich die Behandlung von HBV und HCV in dem Zeitraum, aus dem die Patientendaten erhoben wurden, stark verändert hat [75]. So wurde beispielsweise die hochdosierte Simultanimpfung (aktiv und passiv) zur Immunisierung von Hepatitis-B-Patienten während der Lebertransplantation eingeführt, und auch die spätere gewissenhafte Nachbehandlung mit anti-HBsAg-Antikörpern (HBs-Ak) und oralen antiviral wirksamen Nukleos(t)idanaloga (Virsostatikum) zeigt positive Effekte auf das Outcome. Ein weiterer Unterschied liegt in der Anwendung antiviral wirksamer Medikamente, insbesondere durch die Einführung der Proteaseninhibitoren (Simeprevir) und der Polymerasehemmer (Sofosbuvir) in der Therapie der Hepatitis-C-Infektion [75].

Damit hat sich auch die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation verlängert und das Rezidivrisiko vermindert. Die Rezidive liegen heutzutage deutlich unter

1 % und sind in der Mehrzahl der Fälle keine eigentlichen Rezidive, sondern als Neuinfektionen zu betrachten [148, 149].

Entsprechend den nicht nachweisbaren Korrelationen zwischen den Tumormarkern CEA, CA 19-9 und CA 125 und der Gruppe der Patienten mit chronisch-viralen Hepatitiden, können diese Marker nicht als erkrankungsspezifische Marker für die Überlebensdauer verwendet werden.

4.2.2 Biliär/autoimmun

In dieser Arbeit gehören etwa 14 % aller Patienten der Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankungen) an. Die autoimmunen Lebererkrankungen beschreiben vor allem Patienten mit einer PSC, einer PBC oder einer Autoimmunen Hepatitis (AIH).

In dieser Studie leben nach zwei Jahren etwa 94 %, nach zehn Jahren noch ca. 83 % und nach 15 Jahren ca. 74 % der lebertransplantierten Patienten. Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur berichtet, hier wird das Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überleben mit 80 % bzw. 70 % angegeben [7, 22, 23]. Insgesamt zeigen Patienten der Gruppe II unter allen erkrankungsspezifischen Gruppen die beste Überlebensrate nach Transplantation. Es ist allerdings entscheidend, den Zeitpunkt zur Lebertransplantation nicht zu verpassen, da die Wahrscheinlichkeit, ein Karzinom bspw. auf dem Boden einer sklerosierenden Cholangitis zu entwickeln, sehr hoch ist [22]. Studien empfehlen daher bei dieser nur schwer frühzeitig zu diagnostizierenden Erkrankung die rasche Transplantation [21, 22, 95].

Eine Signifikanz in Bezug auf einen der ausgewählten Tumormarker in dieser Gruppe lässt sich nicht feststellen. Zu diesem Ergebnis kommen auch andere Publikationen, wobei hier vorwiegend Studien zu CA 19-9 [25] und AFP [33] vorliegen. Entsprechend kann, dem derzeitigen Wissensstand nach, keiner der ausgewählten Tumormarker als prognostisches Mittel für die Überlebensdauer nach Transplantation aufgrund biliärer Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen genutzt werden.

4.2.3 Alkoholtoxisch/kryptogen

In der vorliegenden Arbeit gehören knapp 27 % aller Patienten der Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) an. Aus dieser Gruppe leben nach zwei Jahren etwa 92 %, nach zehn Jahren 74 % sowie nach 15 Jahren 62 % der Patienten. Die Patienten der Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) weisen demnach eine vergleichsweise gute Kurzzeitüberlebensrate und stark abfallende

Langzeitüberlebensrate nach Transplantation auf. In der Literatur werden nahezu gleiche Ergebnisse berichtet, hier wird für Patienten, die aufgrund einer alkoholtoxischen Zirrhose eine neue Leber erhalten haben, das Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überleben mit 80 % bzw. 70 % angegeben [29].

Sowohl in der Literatur als auch in dieser Studie ist die zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation eine alkoholtoxisch induzierte Leberzirrhose. Die Lebertransplantation bei Patienten mit einer alkoholtoxisch induzierten Leberzirrhose wurde dabei in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert [43], da Langzeitstudien zeigen, dass alkoholtoxisch verursachte Lebererkrankungen eine hohe Letalität aufweisen [2, 110]. Als einer der Hauptgründe der hohen Mortalitätsrate bei Patienten mit einer alkoholischen Leberzirrhose wird das verhältnismäßig hohe Risiko eines Rezidivs bei einem Rückfall zum Alkoholabusus genannt. Die Rezidivrate einer alkoholtoxisch bedingten Leberzirrhose wird in der Literatur mit 20 % bis 100 % angegeben [43].

Ein signifikanter Unterschied ließ sich für die Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) zum Tumormarker CEA feststellen. Allerdings zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erkrankungsunabhängigen, erhöhten CEA-Wert und der Überlebensdauer der Patienten, sodass die prognostische Aussagekraft bezüglich der Fragestellung fraglich ist. Ein Zusammenhang zwischen dem CEA, den Erkrankungen dieser Gruppe und dem Überleben der Patienten konnte auch in der aktuellen Forschung bislang nicht nachgewiesen werden. Stattdessen zeigt CEA ebenso eine hohe Korrelation zu anderen Tumoren, bspw. des Harntrakts, sodass die betrachteten Patientenfälle für die Analyse der prognostischen Fähigkeit des CEA in Diagnose und Krankheitsverlauf gründlicher gesichtet werden sollten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen alkoholtoxischen bzw. kryptogenen Erkrankungen und den Tumormarkern CA 125 und CA 19-9 konnte weder in der vorliegenden Studie noch in der aktuellen Literatur nachgewiesen werden. Demnach lassen diese Tumormarker keine erkrankungsspezifischen Rückschlüsse auf das Überleben nach Transplantation zu. Eine Korrelation zwischen AFP und Erkrankungen der Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Es liegen jedoch Forschungen vor, die die beiden Faktoren zusammen in Verbindung mit HCC analysieren und bei denen ein erhöhter AFP-Wert bei HCC und gleichzeitiger äthyltoxischer Leberzirrhose festgestellt werden konnte. Ob dieser erhöhte Wert ausschließlich auf das HCC zurückzuführen ist

oder ob er auch Aussagekraft bezüglich alkoholtoxischer Erkrankungen und damit eventuell zum Überleben nach Transplantation besitzt, wurde jedoch nicht näher differenziert [33]. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein diesbezüglicher Zusammenhang festgestellt werden.

4.2.4 HCC

Die vierte Gruppe (11 %), welche die Patienten mit HCC beinhaltet, schnitt in Bezug auf das Überleben nach Lebertransplantation am schlechtesten ab. In dieser Studie sind nach zwei Jahren nur noch etwa 74 %, nach zehn Jahren 53 % und nach 15 Jahren 41 % der lebertransplantierten Patienten am Leben.

Das HCC stellt mit etwa 90 % das häufigste Lebermalignom, gefolgt vom ICC mit einem Anteil von ca. 5 – 10 %, dar und weist eine vergleichsweise hohe Letalität auf [37, 92]. In dieser Studie waren 32 Patienten an einem ICC und 185 an einem HCC erkrankt. Besondere Bedeutung kommt dem HCC zu, weil es oftmals Komorbidität mit anderen Lebererkrankungen zeigt oder als Komplikation dieser auftritt. In den meisten Fällen entsteht das HCC als schwerwiegende Komplikation einer Zirrhose, die durch einen chronischen Alkoholabusus oder eine vorangegangene Hepatitis-B- oder -C-Infektion verursacht wurde [149]. Vor dem Hintergrund der möglichen und suspekten malignen Transformation wird die Indikation zur Lebertransplantation bereits im präzirrhotischen Stadium in Erwägung gezogen [21].

Ein signifikanter Unterschied ließ sich beim Tumormarker AFP für diese Gruppe nachweisen. Der statistische Mittelwert von 301,38 ist im Vergleich zu den Erkrankungsgruppen deutlich erhöht und zeigt damit die Korrelation zwischen Tumormarker und Erkrankung. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter AFP-Wert eine Aussage über die Überlebensrate nach Transplantation treffen kann. Diese Erkenntnisse decken sich mit der aktuellen Forschungslage. Hier wird der AFP-Wert als gängiger, relevanter Tumormarker für die Diagnose bzw. die Prognose des Verlaufs bei HCC genutzt [46, 79, 152]. Prognostisch wird der AFP-Wert insbesondere zur Bewertung der Rezidivwahrscheinlichkeit und damit verbunden der Überlebensdauer bei HCC verwendet [68, 100]. Weiterhin konnte analog zur vorliegenden Studie gezeigt werden, dass signifikant erhöhte AFP-Werte vor oder zum Zeitpunkt der Transplantation mit einer schlechteren Überlebensrate bei HCC-Patienten einhergehen [54, 105]. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass die prognostische Funktion des AFP für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation hinsichtlich dieser

Erkrankungsgruppe gesichert ist. Allerdings fehlen bislang eine Differenzierung und Klassifikation in Form der Höhe der gemessenen Werte, die reell nutzbare Prognosen ermöglichen. Die verwendeten Schwellenwerte weichen stark voneinander ab: Während in der vorliegenden Studie der AFP-Wert $>10 \mu\text{g/l}$ als erhöht gilt, verwenden beispielsweise Piras-Straub et al. einen Schwellenwert von 500 mg/dl [105].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Tumormarkern CEA, CA 19-9 und CA 125 und dem Überleben nach Transplantation aufgrund von HCC konnte weder in der vorliegenden Studie noch in der aktuellen Forschung nachgewiesen werden, sodass davon auszugehen ist, dass er nicht vorliegt. Es wird jedoch zur Präzisierung der Prognose aus der AFP-Messung empfohlen, die Messung anderer Tumormarker wie des Des- γ -Carboxyprothrombin (DCP) und AFP- L3 zu kombinieren [68].

Bei der Auswertung und Nutzung der präoperative AFP-Werte zu prognostischen Zwecken ist zu bedenken, dass es sich bei AFP um einen Tumormarker handelt, der auch bei anderen Karzinomen, wie z. B. dem Prostatakarzinom, erhöht ist. Zudem ist die Leber die Hauptlokalisierung von Metastasen diverser gastrointestinaler Tumore und das HCC geht oftmals aus anderen Lebererkrankungen wie HBV hervor [129].

4.2.5 Sonstige Erkrankungen

In dieser Gruppe gehören knapp 22 % aller Patienten den „Sonstigen Erkrankungen“ (Gruppe V) an. Hier leben nach zwei Jahren etwa 83 %, nach ca. zehn Jahren annähernd 70 % sowie nach 15 Jahren etwa 64 % der Patienten. Sie weisen demnach eine vergleichsweise schlechte Langzeitprognose auf. Unter der Gruppe V der sogenannten Sonstigen Erkrankungen fanden sich benigne (z. B. Zystenleber, Leberadenome) oder maligne Lebertumore (z. B. Gallengangkarzinome, Karzinoidmetastasen), metabolische Erkrankungen (z. B. α 1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson) und weitere seltene Grunderkrankungen.

Innerhalb der Gruppe der sonstigen Erkrankungen konnte keine statistische Korrelation zu einem der vier ausgewählten Tumormarker AFP, CEA, CA 125 und Ca 19-9 festgestellt werden. Aufgrund der mangelnden Signifikanz bezüglich der Tumormarker und dieser Erkrankungsgruppe lässt sich keine erkrankungsspezifische Überlebensprognose mit Hilfe eines Tumormarkers tätigen. Ein Vergleich mit der aktuellen Forschung erweist sich aufgrund der mangelnden Spezifizierung der Erkrankungen als schwierig. Das Zusammenfassen mehrerer sehr unterschiedlicher Lebererkrankungen innerhalb dieser

Gruppe ist vermutlich auch der oder ein Grund für die nicht feststellbare Aussagekraft der Tumormarker hinsichtlich der Fragestellung. Es müssten demnach weitere Forschungen durchgeführt werden, die die Gruppe V weiter differenzieren und die einzelnen Erkrankungen in ihrer Korrelation zu den Tumormarkern und dem Überleben analysieren.

4.3 Aussagekraft der einzelnen Tumormarker zum Überleben

4.3.1 AFP

In der vorliegenden Studie konnte der Tumormarker AFP als Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebenszeit mit $p = 0,028$ ermittelt werden. Unter den getesteten Tumormarkern korrelierte das AFP mit dem Überleben der Patienten: Je höher die Werte für das AFP lagen, desto schlechter war die Überlebenschance und umso früher verstarben die Patienten. So verstarben postoperativ innerhalb der ersten zwei Jahre ca. 14 % der Patienten mit einem hohen AFP-Wert, im Gegensatz zu nur annähernd 9 % der Patienten, die einen niedrigen AFP-Wert im Serum aufwiesen.

Es zeigte sich, dass nach zehn Jahren etwa 68 % der Patienten mit einem hohen und etwa 77 % der Patienten mit einem niedrigen AFP-Wert überlebten. Nach etwa 15 Jahren waren nur noch knapp 57 % mit einem hohen, aber hingegen 67 % mit einem niedrigen AFP-Wert noch am Leben. Ein um das Vielfache erhöhter AFP-Tumormarkerwert fand sich in dieser Studie vor allem im Serum der Patienten, die an einem HCC erkrankt waren und einer Lebertransplantation unterzogen wurden.

Vergleichbare Ergebnisse berichtet beispielsweise Hosnowsky, in deren Untersuchung die AFP-Konzentration neben dem Child-Pugh-Stadium das BCLC-Stadium, das Okuda-Stadium und die Art der multimodalen Therapie als prognostische Parameter für die Überlebensdauer der Patienten genutzt werden [54]. Auch Büschel konnte nachweisen, dass der gemessene AFP-Wert in Verbindung mit der gewählten Therapieweise in Korrelation zur Überlebensdauer der Patienten steht [20]. Wie Büschel allerdings bereits zeigt, korreliert der AFP-Wert stark mit der Behandlungsmethode, sodass eine einmalige Messung des Wertes nur wenig Aussagekraft hat. Zudem kann auch der AFP-Wert direkte Folge der Behandlungsmethode sein. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Applikation von AFP-exprimierenden dendritischen Zellen in Verbindung mit IL-12-exprimierenden dendritischen Zellen dazu führt, dass ein während der Therapie höherer AFP-Wert mit einer verlängerten Überlebensdauer der Patienten einhergeht [144]. Die

zum Zeitpunkt der Messung des Tumormarkers aktuelle Therapie muss daher zwingend berücksichtigt werden, um den Wert prognostisch zu nutzen.

4.3.2 CEA

Eine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens ließ sich für den Tumormarker CEA nicht feststellen, sofern die Diagnosen, die zur Lebertransplantation führten, nicht berücksichtigt wurden. So sind nach zwei Jahren knapp 90 %, nach zehn Jahren etwa 70 % und nach 15 Jahren ca. 60 % der Patienten mit hohen und niedrigen CEA-Werten noch am Leben.

Bei gastrointestinalen Tumoren wie dem Kolon-/Rektumkarzinom oder dem Magenkarzinom korreliert der CEA-Wert mit der Tumorgroße, dem Tumorstadium, der Invasionstiefe, Lymphknoten-, peritonealer und Lebermetastasierung und ist dadurch ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben [78]. So gehen Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind und einen konstant erhöhten präoperativen CEA-Wert aufweisen, im Vergleich zu Patienten mit einem normalen Serumwert mit einer deutlich geringeren Fünf-Jahres-Überlebensrate und einer erhöhten Rezidivneigung einher, wobei keine eindeutige Signifikanz des Zusammenhangs nachgewiesen werden konnte [73]. Ähnliche Ergebnisse für den gemessenen CEA-Wert bezüglich der Überlebenszeit zeigen sich auch beispielsweise bei Lungen- und Mammakarzinomen [38, 65]. Aufgrund seiner guten Sensibilität, aber nur geringen Spezifität findet der Tumormarker CEA daher seine Verwendung hauptsächlich in der Nachsorge von Radikaloperationen. So sollten sich präoperativ erhöhte CEA-Werte nach kompletter Tumorentfernung wieder normalisieren und nur im Falle eines Rezidivs wieder ansteigen [78].

4.3.3 CA 19-9

Der Tumormarkerwert CA 19-9 zeigt keine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens der Patienten nach Lebertransplantation. Tendenziell weist er aber darauf hin, dass Patienten, die einen hohen CA-19-9-Wert im Serum haben, eine höhere Wahrscheinlichkeit zeigen, in den ersten Jahren nach der Lebertransplantation zu versterben. So wird erkennbar, dass nach ca. zwei Jahren ca. 13 % der Patienten mit hohen CA-19-9-Werten gegenüber nur etwa 9 % mit niedrigen CA-19-9-Werten versterben. Die Langzeitprognose bleibt hingegen nahezu unbeeinflusst. Nach zehn Jahren überlebten jeweils fast genauso viele Patienten: etwa 73% mit einem niedrigen

CA-19-9-Wert und ca. 72 % mit hohen CA-19-9-Werten. Auch 15 Jahre nach Lebertransplantation lebten etwa ebenso viele Patienten: 65 % der Patienten mit hohen und 61 % mit niedrigen CA-19-9-Werten.

Der Tumormarker CA 19-9 wird nicht nur für Diagnosen und Prognosen bei lokal begrenzten Lebererkrankungen genutzt. Zusätzlich weist er eine gute Sensitivität bei Pankreas- und Gallenkarzinomen auf. Bei der Diagnosesicherung eines Pankreas- oder Gallenkarzinoms kann ein Anstieg des CA 19-9 ein Indiz dafür sein, eine frühzeitige radikale Tumoresektion bis hin zur Lebertransplantation einzuleiten, um noch eine kurative Therapie erreichen zu können [67, 123]. Dadurch kann bei rechtzeitiger Transplantation die Überlebensdauer der Patienten gesteigert werden. Eine direkte prognostische Wirkung bezüglich der Überlebensdauer hat der Tumormarker CA 19-9 allerdings auch hier nicht. Er wird aber fakultativ zur Verlaufskontrolle nach radikaler Tumoroperation herangezogen, da ein erneuter Anstieg des CA 19-9 bei allen Tumoren, für die er eine Sensitivität aufweist, ein Hinweis auf Rezidivbildung ist [36, 101]. Praktisch nutzbar wäre daher beispielsweise die kombinierte Messung des sehr sensitiven CA 19-9 mit einem Tumormarker, der eine gute Prognosekraft bezüglich des Überlebens nach Transplantation beinhaltet. Allerdings fehlen dazu bislang noch Forschungen und Ergebnisse.

4.3.4 CA 125

Der Tumormarkerwert für CA 125 weist in der vorliegenden Studie keine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens der Patienten nach Lebertransplantation auf. Allerdings deutet ein hoher Wert darauf hin, dass die Patienten ein höheres Risiko haben, früher nach Lebertransplantation zu versterben. So sind nach zwei Jahren ca. 91 % mit einem niedrigen CA-125-Wert und etwa 87 % mit erhöhten CA-125-Werten am Leben. Die Langzeitprognose zeigt sich differenzierter. Nach zehn Jahren überlebten etwa 75 % mit einem niedrigen und ca. 69 % mit einem hohen CEA-Wert. 15 Jahre nach Lebertransplantation lebten ca. 64 % der Patienten mit hohen und knapp 54 % mit niedrigen CA-125-Werten.

Patienten, die vor einer Lebertransplantation stehen und bei denen ein hoher CA-125-Wert im Serum nachgewiesen ist, weisen eine schlechtere Ausgangslage auf. So hat der Nachweis des Tumormarkers CA 125 bei gastrointestinalen Tumoren, insbesondere beim Magenkarzinom, eine prognostische Bedeutung und wird hier als Zeichen einer aggressiven Tumorbilologie angesehen. Ferner gehen im Verlauf maligne Tumoren des

Bauchraums sehr häufig mit Aszites einher. Hier kann die gleichzeitige Bestimmung des Tumormarkerwertes 125 (auch in Kombination mit AFP, CEA, CA 19-9) im Serum und in der Aszitesflüssigkeit hilfreich sein, maligne von benigner Aszitesflüssigkeit zu unterscheiden [57]. Dies deckt sich auch mit der Literatur und Forschung für weitere maligne Erkrankungen, wie beispielsweise zu serösen Ovarialkarzinomen, Pankreaskarzinomen, Bronchialkarzinomen, Lungenkarzinomen, kolorektalen Karzinomen und Mammakarzinomen [78, 142]. Bei malignen gynäkologischen Tumoren kann sogar durch die präoperative Bestimmung des Tumormarkers CA 125 eine prognostische Aussage hinsichtlich des Gesamtüberlebens getroffen werden. Hier hat der Marker, insbesondere in Verbindung mit einer Messung des Tumormarkers HE4 (Humanes Epididymis Protein 4), einen hohen Stellenwert in der Diagnose, im Therapieverlauf, in der Tumornachsorge sowie im Rahmen der Rezidiverkennung [42]. Wenngleich der CA-125-Wert also keine prognostische Aussagekraft über das Überleben nach Transplantation bei Lebererkrankungen hat, weist er diese Fähigkeit durchaus in anderen, vorwiegend onkologischen Bereichen auf und ist aufgrund der Tatsache, dass sich Metastasen anderer maligner Tumore bevorzugt in der Leber bilden, für die Fragestellung der vorliegenden Studie nicht gänzlich irrelevant.

4.4 Stärken und Schwächen

Aufgrund wachsenden Bedarfs an Transplantationen und Spenderorganen und im Kontext der stetigen Optimierung der Transplantationsmedizin, der Ökonomisierung des Gesundheitssystems und der immer höheren Ansprüche an die Lebensqualität der Patienten nach Transplantation greift die vorliegende Studie ein hochaktuelles Thema auf. Der Ansatz, der hinter den Forschungsfragen steht, ist pragmatisch an der prätransplantativen Routine orientiert. Ohne dass zusätzlicher Arbeitsaufwand entsteht, werden die ohnehin bereits erhobenen Laborwerte zu einem erweiterten Erkenntnisgewinn genutzt. Damit werden die Forschungsergebnisse auch in der klinischen Praxis realistisch umsetzbar.

Der besondere Ansatz der vorliegenden Studie ist die Betrachtung der Tumormarker nicht nur in Hinblick auf ihre Prognosekraft im Allgemeinen, sondern auch in Bezug auf die erkrankungsspezifische Aussagekraft hinsichtlich der Überlebensprognose nach Transplantation. Die verhältnismäßig große Anzahl an Patientenfällen, die im Zuge dieser Studie analysiert wurden, erhöht die Aussagekraft der Forschungsergebnisse.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive, bivariate Analyse handelt, wurden zwangsläufig einige Aspekte, z. B. der Patientenanamnese, außer Acht gelassen. Die Tatsache, dass kaum Ausschlusskriterien definiert wurden, hat zur Folge, dass eine Vielzahl von Aspekten und Einflussfaktoren in der Betrachtung der Ergebnisse unberücksichtigt bleiben.

Zu den unberücksichtigten Aspekten zählt beispielsweise der Gesundheitszustand bzw. die genaue Anamnese des Patienten vor der Transplantation. Unterschiedliche Schweregrade der der Transplantation zu Grunde liegenden Erkrankung beeinflussen das Transplantationsergebnis ebenso wie zusätzliche Erkrankungen und Komorbiditäten. Die gesteigerten Anforderungen an den Organismus belasten diesen, sodass von einer prolongierten Genesungs- bzw. Rehabilitationsphase ausgegangen werden kann. Ebenso unberücksichtigt blieben in der Betrachtung die Wartezeiten der einzelnen Patienten bis zur Transplantation. Es konnte beobachtet werden, dass eine längere Wartezeit mit einer früheren Sterblichkeit einhergeht [18]. Parallel dazu wurden auch die vor der Transplantation durchgeführten Therapien nicht näher betrachtet. Wie bereits in Kapitel 2.4 näher ausgeführt, können bestimmte Therapien die Konzentration der Tumormarker im Serum verändern. Deutlichen Einfluss auf die Tumormarker-Konzentration nehmen vor allem Operationen, Strahlentherapie und Chemotherapie [19].

Ein weiterer Punkt, auf den in dieser Studie nicht näher eingegangen werden konnte, ist die abnehmende Qualität der Spenderorgane, um die steigende Nachfrage decken zu können. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Patientendaten von Patienten, die zwischen 1988 und 2004 lebertransplantiert wurden, analysiert. Durch die Entwicklungen der letzten Jahre ist es wahrscheinlich, dass die abnehmende Qualität der Spenderorgane auch die für diese Untersuchung herangezogenen Fälle betrifft [158]. Die genauen Auswirkungen müssten mit Hilfe eines geeigneten Scoring-Verfahrens für die Spenderorgane analysiert werden.

Eine zentrale inhaltliche Unklarheit der vorliegenden Untersuchung liegt darin, dass die Todesursachen der betrachteten Patienten nicht näher erläutert werden. In die Betrachtung fließen demnach auch Todesursachen ein, die nicht mit der Lebertransplantation in Verbindung zu bringen sind, wie bspw. Unfalltod oder Suizid. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation bis zu 72 Jahre

alt waren, ist auch ein natürliches, altersbedingtes Lebensende eine mögliche Todesursache, die wenig Aufschluss über Krankheitsverlauf und Transplantationsergebnis zulässt. Inwiefern die ermittelte Sterblichkeitsrate also nicht nur statistisch gesehen, sondern auch reell mit dem gemessenen Tumormarker-Spiegel korreliert, ist eine Frage für weitere Forschungen. Im Zuge dessen gilt es, auch zu ermitteln, welchen Anteil an der Sterblichkeitsrate, insbesondere der Zwei-Jahres-Rate, intraoperative und postoperative Komplikationen haben.

Da es sich in diesem Fall um eine retrospektive Studie mit Fällen von bereits verstorbenen Patienten handelt, konnten keine Informationen zum Lebensstil der Patienten eruiert und nur bedingt Informationen über Lebensqualität und langfristigen Gesundheitszustand nach der Transplantation gesichtet werden. So wäre es beispielsweise für die Erhebung von Interesse, ob Patienten, die aufgrund alkoholtoxischer Erkrankungen eine Lebertransplantation erhielten, in der Zeit bis zu ihrem Tod einen Rückfall in die Abhängigkeit erlitten oder ob sich bei Patienten, die aufgrund eines Karzinoms behandelt wurden, ein Rezidiv bildete, das unter Umständen schlussendlich zum Tod führte.

Die vorliegende Studie ist demnach als erste Orientierung hinsichtlich der Überlegung, ob Tumormarker eine Aussage über das Transplantationsergebnis und die Überlebensrate der Patienten treffen können, zu verstehen. Erste Tendenzen der prognostischen Fähigkeiten konnten aufgezeigt werden, sollten allerdings weiterführend analysiert und verifiziert werden. Weitere, tiefer differenzierende Studien sind notwendig, um die Prognosefähigkeit der einzelnen Tumormarker zu validieren und in ihrem individuellen Verlauf zu verstehen.

5 Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Aussagekraft der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und des CA 125 als Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation zu bestimmen. Hierbei galt es speziell, die Korrelation zwischen den einzelnen Tumormarkern und der Prognose nach Lebertransplantation zu untersuchen. Zur besseren Differenzierung wurden fünf verschiedene Patientengruppen definiert: Bei den Grunderkrankungen der 1662 in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten bildete die Gruppe III „Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen“ die größte Gruppe, gefolgt von der Gruppe I (Chronisch-virale Hepatitiden), der Gruppe V (Sonstige Lebererkrankungen) sowie der Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankungen). Die kleinste Zahl der Patienten beinhaltete die Gruppe IV (HCC).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Gruppe II (Biliäre oder autoimmune Erkrankung) die beste und die Gruppe IV (HCC) die schlechteste Langzeitprognose bzw. Lebenserwartung nach Lebertransplantation aufwies. Anhand der Untersuchungsergebnisse und Auswertungen der retrospektiv erhobenen Parameter Tumormarkerwerte vor einer Lebertransplantation und Lebensdauer nach der Transplantation lassen sich in Bezug auf die einleitend formulierten Forschungsfragen die folgenden Aussagen treffen:

Zu Frage 1. *Dienen die Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9, und CA 125 als Prognosefaktoren für das Überleben nach einer Lebertransplantation?*

Bei der Bestimmung der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 wies der Tumormarker AFP eine Signifikanz zum Überleben nach Lebertransplantation im Allgemeinen und eine Korrelation zu der Gruppe IV, den Patienten mit einem HCC, im Speziellen auf. Gleichzeitig korreliert der Tumormarker CEA zur Gruppe III, den Patienten mit alkoholtoxischen und kryptogenen Erkrankungen. Ein Zusammenhang der o. g. Tumormarker hinsichtlich der Überlebensdauer nach Transplantation aufgrund anderer Erkrankungen konnte nicht festgestellt werden. Ebenso zeigte keiner der anderen ausgewählten Tumormarker eine Verbindung zur Überlebensdauer, unerheblich ob undifferenziert oder krankheitsspezifisch betrachtet.

Durch die vorliegende Arbeit mit Bestimmung der retrospektiv erhobenen Tumormarkerwerte kann demnach grundsätzlich festgestellt werden, dass Patienten, die vor einer Lebertransplantation stehen und pathologisch erhöhte spezifische

Tumormarkerwerte im Serum aufweisen sowie einer der erwähnten Gruppen (Gruppe III „Alkoholtoxischen und kryptogenen Erkrankungen“ oder der Gruppe IV „HCC“) angehören, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation haben als Patienten mit niedrigen Werten.

Zu Frage 2. *Korrelieren die ausgewählten Tumormarker mit einer oder mehreren zur Lebertransplantation führenden Grunderkrankung(en)?*

Zwar wies keiner der Tumormarker eine Korrelation hinsichtlich eines hohen oder niedrigen Tumormarkerwertes zu den einzelnen Gruppen auf, es konnten jedoch trotzdem Auffälligkeiten festgestellt werden.

In Gruppe IV (HCC) wies der Tumormarker AFP eine hohe Neigung auf. Gleichzeitig zeigte der Tumormarker CEA eine Korrelation zu der Gruppe III (Alkoholtoxischen und kryptogenen Erkrankungen). Beide Tumormarker können somit als Indikator für das spätere Outcome einer Lebertransplantation dienen, wenn die Patienten die genannten Grunderkrankungen aufweisen.

Zu Frage 3. *Gibt es eine prognostische Bedeutung der Tumormarker in Abhängigkeit von der Grunderkrankung?*

Die Erhöhung der Tumormarker AFP und CEA kann auf eine schlechte Prognose bzw. einen komplikationsreichen Verlauf postoperativ hinweisen (s. o.). Eine Relevanz hinsichtlich eines hohen oder niedrigen Tumormarkerwertes in Abhängigkeit zum Überleben innerhalb der Gruppen gab es nicht. Es ließ sich lediglich eine Korrelation des Tumormarkers AFP zu der Gruppe IV (HCC) und eine weitere des Tumormarkers CEA zu den Patienten der Gruppe III (Alkoholtoxische und kryptogene Erkrankungen) nachweisen. Demnach lässt sich eine weitere prognostische Bedeutung der Tumormarker über den Verlauf außerhalb des gängigen Child und Meld Scores annehmen. Es wird folglich die Entscheidung für eine zeitnahe Lebertransplantation erleichtert. Niedrige Werte der Tumormarker AFP und CEA deuten dagegen auf einen günstigen Verlauf hin, sodass hier eine nichtoperative Therapie bevorzugt werden kann.

6 Zusammenfassung

Die Intention der vorliegenden Studie ist die Evaluierung, ob und welche Tumormarkerwerte als prognostisches Mittel für das Überleben nach Lebertransplantation und den Transplantationserfolg genutzt werden können. Darüber hinaus sollte analysiert werden, welche Erkrankungsgruppe und vor allem welche Tumormarker eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Überlebenschancen von Patienten nach Lebertransplantation aufweisen. Durch eine genauere Diagnostik der prognostischen Fähigkeit der Tumormarker sollte sich eine klinische Relevanz für den weiteren Behandlungsablauf ergeben. Für die vorliegende Untersuchung wurden retrospektiv die Daten von 1662 Patienten der Charité – Universitätsmedizin Berlin gesichtet. Die Patientenakten wurden mit Fokus auf die jeweiligen präoperativen Werte der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 sowie die Lebensdauer der Patienten nach der Lebertransplantation analysiert. Die Patienten wurden in Anlehnung an gängige Klassifikationen sowie vorangegangene Studien nach der Ätiologie der Erkrankung in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste Patienten mit chronisch-viralen Hepatitiden. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten mit Erkrankungen biliärer und autoimmuner Genese. Die dritte Gruppe setzte sich aus Patienten mit einer alkoholtoxischen oder kryptogenen Zirrhose zusammen. Die vierte Gruppe beinhaltete Patienten mit einem HCC und in der Gruppe fünf befanden sich Patienten mit allen weiteren, nicht näher differenzierten Lebererkrankungen, die zu einer Lebertransplantation führten. Bei der Bestimmung der Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125 wies insbesondere der Tumormarker AFP eine Signifikanz zu der Überlebenschancen nach Lebertransplantation auf. Patienten, die an einem HCC erkrankt waren und/oder präoperativ einen erhöhten AFP-Wert hatten, zeigten eine signifikant schlechtere Lebenserwartung. Zudem konnte eine statistische Korrelation des Tumormarkers CEA und der Patienten mit alkoholtoxischen oder kryptogenen Erkrankungen festgestellt werden. Die analysierten Tumormarker CA 19-9 und CA 125 zeigten keine Signifikanz. Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass eine sorgfältige Anamnese und die Interpretation spezifischer Parameter dazu beitragen können, eine frühzeitige Diagnose zu tätigen und Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu ziehen.

Ein weiterer Nutzen besteht im Rahmen der Vorsorge- und Nachsorge-Untersuchung im Sinne von regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen, um bspw. Rezidive eines

HCC frühzeitig zu erkennen. Ein mögliches Ziel wäre es, in Zukunft zu untersuchen, ob Patienten mit erhöhten Tumormarkerwerten, sofern technisch machbar und eine gute Restleberfunktion vorausgesetzt, von einer Teilresektion anstatt einer Transplantation profitieren.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, einen Ausweg aus der Problematik stagnierender Menge verfügbarer Spenderorgane und dem Wunsch nach einer langfristig erfolgreichen Transplantation im Sinne einer langen Überlebensrate zu finden.

7 Literaturverzeichnis

1. Wiegand J, Berg, T. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. Deutsches Ärzteblatt (2013); 110 (6), 85–91.
2. Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S. Operatives Risiko bei hepatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt (2007); 104 (26): A-1914 / B-1691 / C-1627
3. Bayer Health Care Diagnostics, ADVIA Centaur®, Bewährte Produktivität unbegrenzte Möglichkeiten, Testanleitung zu AFP, CEA, CA 19-9 und CA 125. Bayer HealthCare, Reagent Water Technical Bulletin, 107060
4. Beauchemin N, Benchimol SD, Fuks A, Stanners CP. Isolation and characterization of full-length functional cDNA clones for human carcinoembryonic antigen. Mol. Cell. Biol. 7/9 1987; 3221-3230
5. National Center for Biotechnology Information
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/174> AFP alpha fetoprotein.
[Homo sapiens (human)] Gene ID: 174, updated on 13-Feb-2019
(Tag des Zugriffes: 24.02.2019)
6. Du C, Xue W, Dou F, Peng Y, Yao Y, Zhao J, Gu. Use of a combination of CEA and tumor budding to identify high-risk patients with stage II colon cancer. J Int J Biol Markers. 2017 Jul 24; 32(3):e267-e273. doi: 10.5301/jbm.5000255.
7. Staufer K, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, Berlakovich, G. Wartelistenmortalität und Post-Transplant-Überleben in Patientinnen mit Cholestatischer Lebererkrankung – 24 Jahre Zentrumspraxis. Zeitschrift für Gastroenterologie 2017, 55(5): e28-e56

8. Benzing C, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, Schmelzle M, Hau H, Bartels M. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB (Oxford)*. 2016 May; 18(5) 449-455.
9. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl*. 2003; 9: 44-47
10. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; (S1) S 14-18
11. Berg T, Bechstein WO, Müller AR, Neuhaus P, Hopf U, Lebertransplantation. *Internist* 2006; 39: 1237-1245
12. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin & Lab Invest* 1956; 8: 174
13. Asrani SK, Kamath PS. *Curr Gastroenterol Rep*. Natural history of cirrhosis. 2013 Feb; 15(2):308. doi: 10.1007/s11894-012-0308
14. Menahem B, Duvoux C, Ganne N, Mallat A, Seror O, Calderaro J, Launoy G2, Alves A, Cherqui D, Luciani A, Laurent A. Liver Resection for Solitary Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-Score. *World J Surg*. 2019 Jan; 43(1):221-229. doi: 10.1007/s00268-018-4769-5.
15. Meirelles Júnior RF1, Salvalaggio P1, Rezende MB2, Evangelista AS1, Guardia BD1, Matiello CE1, Neves DB1, Pandullo FL1, Felga GE1, Alves JA1, Curvelo LA1, Diaz LG1, Rusi MB1, Viveiros Mde M2, Almeida MD1, Pedroso PT1, Rocco RA1, Meira Filho SP1. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan-Mar; 13(1):149-52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164.

16. Blossfeld HP, Hamerle A, Mayer KU. Ereignisanalyse : statistische Theorie und Anwendung in den Wirtschafts- und Sozialwissenschaften. Campus Studium (1986), 569. Campus, Frankfurt. ISBN 3-593-32569-1.
17. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement, a controlled study. *Lancet* 1974; ii (835): 923-4
18. Broelsch CE, Malago M, Frilling A. Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie: Lebertransplantationen von Lebendspendern bei Erwachsenen, 2004.
http://media.essen.de/media/wwwessende/aemter/emg/uniklinikum_2004.pdf
(Tag des Zugriffs: 17.08.2016)
19. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J, Akarca U, Balık I, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Buti M, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Félix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Frankova S, García-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Gonçalves FL Jr, Gower E, Gschwantler M, Guimarães Pessôa M, Hézode C, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kåberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Kraiden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lázaro P, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Müllhaupt B, Myers RP, Negro F, Nemecek V, Örmeci N, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Sarmiento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Shiha GE, Sievert W, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Van Damme P, Aleman S, Hindman SJ. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21(Suppl 1): 5-33.
20. Büschel P. Wertigkeit der Tumormarker Chromogranin A und Alpha-Fetoprotein in der Erfolgsbeurteilung der interventionellen Therapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms, 2013, Universität Magdeburg

21. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagiuoli S, Naccarato R, Martines D. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol*; 2001; 34: 716-722
22. Carithers RL Jr. Liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 122-135
23. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, Bennet W, Olausson M, Line PD, Nordin A, Bergquist A, Boberg KM, Castedal M, Pedersen CR, Isoniemi H. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population. *Hepatology* 2015; 61: 668–677
24. Chirurgische Klinik Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum CCM/CVK. <https://chirurgie.charite.de/leistungen/transplantation/lebertransplantation/evaluierung/> (Tag des Zugriffs: 11.09.2018)
25. Criblez D. Fallgruben in der alltäglichen hepatobiliären Diagnostik. *Praxis* 2005: 1057-1063
26. Engin A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960:443-467. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_19.
27. Dancygier H. *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*, Springer Verlag 2003
28. Gerth J, Miller CM. ProPublica 20. Sept. 2013 <http://www.propublica.org/article/tylenol-mcneil-fda-use-only-as-directed>
Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit (BfArM): Ergebnisprotokoll der 69. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 26. Juni 2012
BrArM: Paracetamol: Ergebnisprotokoll der 69. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht. 26.06.2012
Paracetamol-Intoxikationen. *DAZ*, 2012 - Ausgabe 1, Arzneimittel und Therapie

29. Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO).
<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/leber.html> (Tag des Zugriffs: 03.11.2018)
30. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, Braunwald. Hepatobiliäre Erkrankungen in Harrisons Innere Medizin. 15. ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag 2003; 1876-1965.
31. Horsley-Silva JL, Vargas HE. Gastrointestinal endoscopy in the cirrhotic patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jul; 9(7):1005-13. doi: 10.1586/17474124.2015.1044978.
32. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, Busuttil RW, Tong MJ. Des-g-carboxyprothrombin, a-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008, 23: 1541-1548
33. Egeler K. Konzentrationsunterschiede von spezifischen Tumormarkern zwischen peripherem Blut und Lebervenenblut bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose und Hepatozellulärem Karzinom. 2017, Universität Ulm
34. Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, Koch A, Vucur M, Schneider AT, Binnebösel M, Ulmer TF, Lurje G, Schoening W, Tacke F, Trautwein C, Longerich T, Dejong CH, Neumann UP, Luedde T. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma. *Sci Rep.* 2017 Dec 5; 7(1):16975. doi: 10.1038/s41598-017-17175-7.
35. Falk KE, Karlsson KA, Larson G, Thurin J, Blaszczyk M, Steplewski Z, Koprowski H. Mass spectrometry of a human tumor glycolipid antigen being defined by mouse monoclonal antibody NS.19-9. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 110/2 1983; 383-391

36. Fehenberger S. Therapeutisches Management und Outcome bei 132 Patienten mit hilärem Cholangiokarzinom (Klatskintumor): eine retrospektive single-center Studie. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2016
37. Weiss J, Datz B, Kern L. Ein einfacher klinischer Score zur Prädiktion des Überlebens bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Zeitschrift für Gastroenterologie 2018, 56(5): e19-e20
38. Fetz, TH. Zusammenhang zwischen Tumormarker, Tumolvolumen und Überleben bei operierten Patienten mit NSCLC. 2006, Universität Heidelberg
39. Fiedler K. Evaluation möglicher neuartiger Prognosefaktoren bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen
Diss. Hannover (2005)
40. Frühauf NR, Malago M, Broelsch CE. Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie: Lebertransplantation- Indikation und Ergebnisse, Med Welt 2002; 53:361-365
41. Harraway J. Non-invasive prenatal testing.
Aust Fam Physician. 2017 Oct; 46(10):735-739.
42. Jager C. Präoperative Wertigkeit des CA-125. Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar, 2016
43. Graziadei I. „State of the Art“: Lebertransplantation. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2004; 2 (3), 47-52
44. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, Margreiter R, Vogel W. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome.
Liver Transpl 2003; 9: 557-563

45. Dancygier H. Die nicht-alkoholische Steatohepatitis, (Heft 39) Steatohepatitis (NASH und ASH 9) Kongresskurzbericht, Falk Symposium 121. Dt.Ärztebl 2001; A 2511- 2516
46. Cillo U, Giuliani T, Polacco M, Herrero Manley LM, Crivellari G, Vitale A. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology* 2016, 22 (1): 232-252
47. Green PJ, Ballas SK, Westkaemper P, Schwartz HG, Klug TL, Zurawski VR Jr. CA 19-9 and CA 125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. *J.Natl. Cancer Inst.* 77/2 1986; 337-341
48. Hardt PD, Tumormarker in der Gastroenterologie, 1. Auflage Unimed Verlag, 2007
49. Huang Q, Liu C, Tang R, Li J, Li W, Zhu L, Guo Y, Zhang L, Qu T, Yang L, Li L, Wang Y, Sun B, Meng B, Yan J, Xu W, Zhang H, Cao D, Cao W.
Multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of 2 cases of primary intestinal yolk sac tumor. *Cancer Biol Med.* 2018 Nov; 15(4):461-467.
50. Zhonghua Z, Liu ZZ.. AFP-producing gastric cancer and hepatoid gastric cancer. 2017 Nov 23; 39(11):801-807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.001.
51. Morise Z, Wakabayashi G. First quarter century of laparoscopic liver resection. *World J Gastroenterol.* 2017 May 28; 23(20):3581-3588.
doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3581. Review.
52. Wu M, Liu Z, Zhang A, Li N. Associated measurement of fucosylated levels of AFP, DCP, and GPC3 for early diagnosis in hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2019 Mar 10:1724600818812472.
doi: 10.1177/1724600818812472.
53. Herold G. *Innere Medizin*, 2017: 523, 538-539

54. Hosnowsky C. Prädiktive Faktoren für Therapieansprechen und Überleben beim hepatozellulären Karzinom. 2014, Universität Düsseldorf
55. Luo P, Yin P, Hua R, Tan Y, Li Z, Qiu G, Yin Z, Xie X, Wang X, Chen W, Zhou L, Wang X, Li Y, Chen H, Gao L, Lu X, Wu T, Wang H, Niu J, Xu G. A Large-scale, multicenter serum metabolite biomarker identification study for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017 Sep 28. doi: 10.1002/hep.29561.
56. Pacholczyk M, Łągiewska B, Lisik W, Tronina O, Wasiak D, Cieciora T, Chmura A. (2012) Liver transplantation for HCV cirrhosis; cautious optimism after 10 years of experience. *Ann Transplant.*, 2012, 17:5-10
57. Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(2):719-22.
58. Itai S, Nishikata J, Yoneda T, Ohmori K, Yamabe H, Arii S, Tobe T, Kannagi R. Tissue distribution of 2-3 and 2-6 sialyl Lewis A-antigen and significance of the ratio of two antigens for the differential diagnosis of malignant and benign disorders of the digestive tract. *Cancer* 67, 1991; 1576-1587
59. Yoo T, Lee KW, Yi NJ, Choi YR, Kim H, Suh SW, Jeong JH, Lee JM, Suh KS. Peri-Transplant Change in AFP Level: a Useful Predictor of Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Liver Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2016 Jul; 31(7):1049-54. doi: 10.3346/jkms.2016.31.7.1049.
60. Bundesärztekammer Berlin:
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190125.pdf 25. Jan. 2019. Jedes Organ wird nach spezifischen Kriterien unter Verwendung eines Allokationsalgorithmus vermittelt. Die Gewichtung der Allokation (Tag des Zugriffs 08.02.2019)

61. Arias-Flórez JS, Martínez-Delgado AM, Alarcón-Tarazona ML, Insuasty-Enriquez JS, Díaz-Martínez LA. Conventional serum tumor markers in liver cancer. Retrospective analysis of 118 patients. *Rev Med Chil.* 2018 Dec; 146(12):1422-1428. doi: 10.4067/s0034-98872018001201422.
62. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-1086
63. Citores MJ, Lucena JL, de la Fuente S, Cuervas-Mons V. Serum biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2019 Jan 27; 11(1):50-64. doi: 10.4254/wjh.v11.i1.50.
64. Kamarck ME, Elting JJ, Hart JT, Goebel SJ, Rae PM, Nothdurft MA, Nedwin JJ, Barnett TR. Carcinoembryonic antigen family: expression in a mouse L-cell Transfectant and characterization of partial cDNA in bacteriophage lambda gt11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84/15 1987; 5350-5354
65. Kantelhardt EJ, Pauli N, Vetter M, Grosse R, Strauss H, Thomssen C. Auswertung der präoperativ prognostischen Tumormarker CA 15–3 und CEA beim Mammakarzinom (n=1093) – Patientengut (1998–2006) der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2008, 68
66. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, Rosen M, Soulen M, Shaked A, Reddy KR, Olthoff KM. Liver transplantation for Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl.* 2004; Jul; 10 (7); 911-918

67. Kim KH, Lee SG, Park EH, Hwang S, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar; 16 (3): 623-629
68. Klein, Friederike. HCC: Zwei Tumormarker für Prognose relevant. *Im Focus Onkologie* 2018, 16(4):32
69. Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, Malaguarnera G, Interlandi D, Vacante M, Bertino N, Lucca F, Madeddu R, Motta. Carbohydrate 19.9 antigen serum levels in liver disease. Bertino G1M. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:531640. doi: 10.1155/2013/531640. Epub 2013 Oct 27.
70. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity; *Nature* 256 1975; 495-497
71. Lai LC, Cheong SK, Goh KL, Leong CF, Loh CS, Lopez JB, Nawawi H, Sivanesaratnam V, Subramaniam R. Clinical usefulness of tumormarkers. *Malays J Pathol*. 2003 Dec; 25 (2): 83-105
72. Gassmann D, Schmid S, Hofer S. Wie sinnvoll sind Tumormarker im klinischen Alltag? *Praxis (Bern 1994)*. 2017; 106(25):1383-1389. doi: 10.1024/1661-8157/a002853.
73. Frenes K. Einfluss perioperativer Komplikationen auf die Rezidivneigung und auf das progressionsfreie Gesamtüberleben von primär malignen Lebertumoren: dem HCC und CC. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2018
74. Lamerz R. In Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik herausgegeben von Lothar Thomas, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2005, 6. Auflage.

75. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8; 383 (9916): 515-523. doi: 10.1016/S0140-6736 (13)62121-2. Epub 2013 Nov 5. Erratum in: *Lancet*. 2014 Mar 8; 383(9920):870
76. Edula RG, Muthukuru S, Moroianu S, Wang Y, Lingiah V, Fung P, Pyrsopoulos NT. CA-125 Significance in Cirrhosis and Correlation with Disease Severity and Portal Hypertension: A Retrospective Study. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Sep 28; 6(3):241-246. doi: 10.14218/JCTH.2017.00070. Epub 2018 Jul 2.
77. Universitätsklinikum Freiburg. Das Deutsche Cochrane Zentrum.
[http:// entitiesmm.cochrane.org/gcc/de/glossary.htm](http://entitiesmm.cochrane.org/gcc/de/glossary.htm)
(Tag des Zugriffs: 11.03.2016)
78. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging of colorectal carcinoma. *Neoplasma*. 2008; 55 (2): 138-142
79. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clinica Chimica Acta* 2001, 313(1–2): 15-19
80. Vasuri F, Malvi D, Gruppioni E, Grigioni WF, D'Errico-Grigioni A. Histopathological evaluation of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a review. *World journal of gastroenterology*, 2014, 20(11): 2810-2824.
81. Lin C, Lin K, Luong YP, Rao BG, Wei YY, Brennan DL, Fulghum JR, Hsiao HM, Ma S, Maxwell JP, Cottrell KM, Perni RB, Gates CA, Kwong AD. In vitro resistance studies of hepatitis C virus serineprotease inhibitors. Structural analysis indicates different resistance mechanisms. *J Biol Chem* 2004, VX-950 and BILN 2061

82. Universitätsklinikum München (2018) Lebertransplantation. In: Klinikleitfaden Hepatologie http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-PoliklinikII/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_40_lebertransplan.pdf (Tag des Zugriffs: 15.03.2019)

83. Zhang Q, Qu H, Sun G, Li Z, Ma S, Shi Z, Zhao E, Zhang H, He Q. Early postoperative tumor marker responses provide a robust prognostic indicator for N3 stage gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96(32):e7560. doi: 10.1097/MD.00000000000007560.

84. Singhal A, Lander E, Karachristos A, Daly E, Dowling P, Patel V, Maloo M, Jain A. Elevation of CA 125 and CA 19-9 in patients with end-stage liver disease. *J Biol Markers*. 2012 Jul 19; 27(2):e147-51. doi: 10.5301/JBM.2012.9139.

85. Unek T, Karademir S, Arslan NC, Egeli T, Atasoy G, Sagol O, Obuz F, Akarsu M, Astarcioglu I. Comparison of Milan and UCSF criteria for liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011 Oct 7; 17(37): 4206–4212. Published online 2011 Oct 7. doi: 10.3748/wjg.v17.i37.4206

86. Sapmaz F, Kalkan IH, Kısa Ü, Guliter S. A very rare cause of markedly elevated CA 19.9: Autoimmune hepatitis. *Acta Clin Belg*. 2016 Apr 21:1-3.

87. Martí J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 7; 15 (21):2587-2594

88. Rudnick SR, Russo MW. Liver transplantation beyond or downstaging within the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar; 12(3):265-275. doi: 10.1080/17474124.2018.1417035.

89. Trevisani F, Garuti F, Neri A. Alpha-fetoprotein for Diagnosis, Prognosis, and Transplant Selection. *Semin Liver Dis*. 2019 Mar 8. doi: 10.1055/s-0039-1677768.

90. McIntire KR, Vogel CL, Primack A, Waldmann TA, Kyalwazi SK. Effect of chemotherapeutic treatment on alpha-fetoprotein patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 677-683
91. Wan P, Zhang J, Long X, Li Q, Xu N, Zhang M, Chen X, Han L, Xia Q. Serum levels of preoperative α -fetoprotein and CA19-9 predict survival of hepatic carcinoma patients after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May; 26(5):553-61. doi: 10.1097/MEG.000000000000070.
92. Merkel C. Immunzytologischer Nachweis von Mikrometastasenzellen in der Peritonealhöhle und im Knochenmark bei Patienten mit hepatobiliären Malignomen. Diss. Hamburg, 2000.
93. Duffy MJ. Personalized treatment for patients with colorectal cancer: role of biomarkers. *Biomark Med* 2015;9(4):337-47.
94. Morinaga T, Sakai M, Wegmann TG, Tamaoki T. Primary structures of human alpha-fetoprotein and its mRNA. *Proc Na I Acad Sci* 1983; 80: 4604-4608.
95. Murray KF, Carithers RL jr. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41 (6) 1407-1432
96. European group on tumor markers: <https://www.egtm.eu>
(Tag des Zugriffes: 02.05.2018)
97. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017; 83:258-265.
98. Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation, Auflage Unimed Verlag, 2005

99. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S, Mueller AR, Langrehr JM, Lohmann R, Schattenfroh N, Knoop M, Comparison of FK 506- and cyclosporine- based immunosuppressionimmunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 1995; 59:31-40
100. Nörthen A. Diagnostische Wertigkeit des Tumormarkers AFP beim hepatozellulären Karzinomrezidiv nach Lebertransplantation. 2016, Universität Göttingen
101. Nollau P, Mann K, Wagener C. Tumormarker. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, eds, *Kompendium Internistische Onkologie (Teil I)*. Heidelberg: Springer-Verlag. 2006: 499-522.
102. Oikawa S, Imajo S, Noguchi T, Kosaki G, Nakazato H. The carcinoembryonic antigen (CEA) contains multiple immunoglobulin-like domains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 144/2 1987; 634-642
103. Paxton RJ, Mooser G, Pande H, Lee TD, Shively JE. Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: Identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin supergene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84/4, 1987; 920-924
104. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC Jr, Gaarenstroom KN, Sturgeon CM, Bonfrer JM, Petersen PH, Troonen H, CarloTorre G, Kanty Kulpa J, Tuxen MK, Molina R. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jan; 26(1):43-51.
105. Piras-Straub K, Canbay A, Khairzada K, Kaiser GM, Gerken G, Paul A, Herzer K. Prädiktoren für Rezurrenz und Überleben nach Lebertransplantation bei HCC. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014, 52

106. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, McDonald B, Ong J, Stone J, Easterbrook P, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 797-808.
107. Duffy MJ, Sturgeon CM, Söletormos G, Barak V, Molina R, Hayes DF, Diamandis EP, Bossuyt PM. Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem*. 2015 Jun; 61(6):809-20.
108. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1; 134 (11):2513-22.
109. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. *Intern Med J*. Prostate cancer: measuring PSA. 2014 May; 44(5):433-40. doi: 10.1111/imj.12407.
110. Göldnitz S. Zustand: äußerst kritisch. *Intensiv* 2016, 24(2): 87- 89
111. Söletormos G, Duffy MJ, Hayes DF, Sturgeon CM, Barak V, Bossuyt PM, Diamandis EP, Gion M, Hyltoft-Petersen P, Lamerz RM, Nielsen DL, Sibley P, Tholander B, Tuxen MK, Bonfrer JM. Design of tumor biomarker-monitoring trials: a proposal by the European Group on Tumor Markers. *Clin Chem*. 2013; 59:52-9.
112. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O, Heinemann V. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncology* 2010; 21:441-447.
113. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am*. 2017 Jul; 101(4):787-806. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.009.

114. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem*. 2005; 51:1342-51.
115. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomaki P, Sturgeon C, Topolcan O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007; 43:1348-60.
116. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJS, Soletormos G, Torre GC, Tuxen M, Zwirner M. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:679-691.
117. Rouslahti E, Engvall E, Kessler MJ. Chemical properties of alpha-fetoprotein. In: Herbermann RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of cancer*. NY: Marcel Dekker, 1979: 101-117.
118. Ruoslahti E, Seppala M. Studies of carcinofoetal proteins: physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1971; 7: 218-225
119. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chen PM. EIA versus RIA in detecting carcinoembryonic antigen level of patients with metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb; 51(55):136-41.
120. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Soletormos G, Stieber P. Tumor markers in breast cancer: European Group on Tumor Markers Recommendations. *Tumor Biol* 2005; 26: 281-293.
121. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical Utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) Guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718.

122. Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, Koch A, Vucur M, Schneider AT, Binnebösel M, Ulmer TF, Lurje G, Schoening W, Tacke F, Trautwein C, Longerich T, Dejong CH, Neumann UP, Luedde T. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma. *Sci Rep.* 2017 Dec 5; 7(1):16975. doi: 10.1038/s41598-017-17175-7.
123. Schmitt TM, Hughes CB, Bonatti H, Harnois DM, Nguyen JH, Dickson RC, Spivey JR, Steers JL. Gallbladder cancer and liver transplantation. *Transpl Int.* 2005 Jan; 18 (1): 52-55
124. Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Fränkel P, Mikle S, Alders B, Kunzendorf U, Feldkamp T. Rückgang der Organspenden in Deutschland Eine bundesweite Sekundärdatenanalyse aller vollstationären Behandlungsfälle. Decline in organ donation in Germany a nationwide secondary analysis of all inpatient cases. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(27-28): 463-468
125. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, Miglioresi L, Vitale A, Vennarecci G, Ambrosio CD, Burra P, Di Benedetto F, Fagioli S, Colasanti M, Maria Ettore G, Andreoli A, Cillo U, Laurent A, Katsahian S, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Duvoux C. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* 2017 Mar;66(3):552-559. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.038.
126. Migda M, Bartosz M, Migda MS, Kierszk M, Katarzyna G, Maleńczyk M. Diagnostic value of the gynecology imaging reporting and data system (GI-RADS) with the ovarian malignancy marker CA-125 in preoperative adnexal tumor assessment. *J Ovarian Res.* 2018 Nov 3; 11(1):92. doi: 10.1186/s13048-018-0465-1.
127. Sell S. Diagnostic applications of alpha-fetoprotein: government regulations prevent full application of a clinically useful test. *Hum Path* 1981; 12: 959-963.

128. Lee JH, Lee SW. The Roles of Carcinoembryonic Antigen in Liver Metastasis and Therapeutic Approaches. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 7521987. doi: 10.1155/2017/7521987. Epub 2017 May 10.
129. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, Rosen M, Soulen M, Shaked A, Reddy KR, Olthoff KM. Livertransplantation for Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl.* 2004; Jul; 10 (7); 911-918
130. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 683-694
131. Snarska J, Szajda SD, Puchalski Z, Szmitkowski M, Chabielska E, Kaminski F, Zwierz P, Zwierz K. Usefulness of examination of some tumor markers in diagnostics of liver cancer. *Hepatogastroenterology.* 2006; Mar-Apr; 53 (68): 271-274
132. Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, Davis GL. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography-computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; Nov. 1; 26 (9): 1187-1194
133. Stieber P. Universitätsklinikum München. Institut für klinische Chemie, 2008, <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Chemie/Onkologische-Labordiagnostik/de/index.html> (Tag des Zugriffs: 12.03.2019)
134. Stockley RA, Shaw J, Whitfield AG, Whitehead TP, Clarke CA, Burnett D. Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation, and lung disease on concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. *Thorax* 1986; 41/1, 17-24

135. Streydio C, Lacka K, Swillens S, Vassart G. The human pregnancy-specific beta 1-glycoprotein (PS beta G) and the carcinoembryonic antigen (CEA)-related proteins are members of the same multigene family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 154/1; 130-137
136. Svarovskaia E, Martin R, Chodavarapu K, Brainard DM, Miller MD. HCV reinfection cases in phase 3 studies of sofosbuvir. *J Hepatol* 2015; 62: 222-223
137. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, Abergel A, Pessôa MG, Lin A, Tietz A, Connell EV, Diago M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593-1601.
138. Thompson J, Zimmermann W. The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumor Biol.* 9/2-3 1988; 63-83
139. Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada Y, Takizawa D, Katakai K, Yamazaki Y, Sato K, Kusano M, Yamada M. Early Decreases in α -Fetoprotein and Des- γ -carboxy Prothrombin Predict the Antitumor Effects of Hepatic Transarterial Infusion Chemotherapy with Cisplatin (CDDP) Powder in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med.* 2016; 55(16):2163-71. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6688. Epub 2016 Aug 15.
140. Peltonen R, Österlund P, Lempinen M, Nordin A, Stenman UH, Isoniemi H. Postoperative CEA is a better prognostic marker than CA19-9, hCG β or TATI after resection of colorectal liver metastases. *Tumour Biol.* 2018 Jan; 40(1):1010428317752944. doi: 10.1177/1010428317752944.
141. Sawatzki MG, Semela D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms, *TumorDiagnostik & Therapie* 33(01):10-13 · February 2012 with 405 Reads DOI: 10.1055/s-0031-1299310

142. Universitätsklinikum Berlin
<http://www.charite.de/avt/medizin/lebergallengangbauchspeicheldruese/ltx/ltx.htm>
(Tag des Zugriffs: 12.09.2016)
143. Feng F, Tian Y, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017 Nov 9; 17(1):737. doi: 10.1186/s12885-017-3738-y.
144. Vogt A, Decker G, Raskopf E, Schmitz V, Sauerbruch T, Caselmann WH, Gonzalez-Carmona M. Die kombinierte Applikation von AFP- und IL-12-exprimierenden DC führt zur Tumorregression und zur Verlängerung des Überlebens im subkutanen sowie im orthotopen HCC Modell in vivo. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2010, 48: 424
145. Valdes R Jr, Stein KE. Comparison of RIA and IRMA methods for measurement of carcinoembryonic antigen (CEA). *Clin Biochem*. 1982 Oct; 15(5):241-7.
146. Wartelisten 2017, Eurotransplant:
<https://www.organspende-info.de/infothek/statistiken>
(Tag des Zugriffs: 05.11.2018)
147. Aktas G, Kus T, Balkan A, Metin T, Gulsen MT, Abali H. Prognostic factors in patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma: A single center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb; 98(8):e14556.
doi: 10.1097/MD.00000000000014556.
148. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385: 1124-1135
149. Wettstein M, Erhardt A, Theobald I, Petry W, Röhrborn A, Heintges T, Häussinger D. Hepatozelluläres Karzinom bei Hepatitis C. 2001, 187-233

150. Parra-Robert M, Santos VM, Canis SM, Pla XF, Fradera JMA, Porto RM. Anticancer. Relationship between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. Res. 2018 Oct; 38(10):5883-5888. doi: 10.21873/anticancer.12931.
151. Zheng TH, Zhao JL, Guleng B. Advances in Molecular Biomarkers for Gastric Cancer. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2015; 25(4):299-305.
152. Wiwanitkit Viroj. Alpha Fetoprotein for Screening for Hepatocellular Cancer in Populations with Viral Hepatitis B: an Appraisal of Thai Reports. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2005, 6: 535-536
153. Wong G, Chan H, Tse, YK, Chan HY, Tse CH, Lo A, Wong V. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Hepatology 2014, 59(3):986-995
154. Sposito C, Cucchetti A, Mazzaferro V: Assessing Competing Risks for Death Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis Sci. 2019 Mar 9. doi: 10.1007/s10620-019-05538-1.
155. Metroticket calculator: <http://www.hcc-olt-metroticket.org/>
(Tag des Zugriffs: 15.01.2019)
156. Zachoval R, Guba: Lebertransplantation, Indikationen und Warteliste: https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/14_Lebertransplantation.shtml
(Tag des Zugriffs: 20.11.2018)
157. Akimoto S, Banshodani M, Nishihara M, Nambu J, Kawaguchi Y, Shimamoto F, Dohi K, Sugino K, Ohdan H. Acute Cholecystitis with Significantly Elevated Levels of Serum Carbohydrate Antigen 19-9. Case Rep Gastroenterol. 2016 Aug 9; 10(2):410-416. eCollection 2016 May-Aug.

158. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C :
Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres
Z Gastroenterol. 2011 Jan; 49(1):30-8. doi: 10.1055/s-0029-1245946.

159. Bündnis gegen die Widerspruchs- und Erklärungsregelung bei Organspenden:
<https://organspende-widerspruch.de/aktuelles/15-02-19-deutscher-bundestag-beschliesst-aenderung-transplantationsgesetz/> (Tag des Zugriffs: 05.06.2019)

160. Göksu SS, Göksu UA, Gündüz S, Coskun HS. Rising CEA levels in a patient with colon carcinoma: metachronous medullary thyroid cancer.
HS.Int J Biol Markers. 2014 Jun 25; 29(2):e184-6. doi: 10.5301/jbm.5000066.

161. Lai Q, Melandro F, Mennini G, Rossi M, Lerut J. The growing impact of alpha-fetoprotein in the field of liver transplantation for hepatocellular cancer: time for a revolution. Transl Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep 16; 2:72.
doi: 10.21037/tgh.2017.09.05. eCollection 2017.

162. Montalvá EM, Cantos M, Boscà A, Rubín A, Vinaixa C, Granero P, Maupoey J, López-Andújar R. Prognostic Value of Pre-transplantation Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Hepatocellular Carcinoma Recurrence.
Transplant Proc. 2016 Nov;48(9):2966-2968.
doi: 10.1016/j.transproceed.2016.07.033.

163. Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S, Tangtawee P, Muangkaew P, Aeesoa S. Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection. World J Clin Cases. 2018 Jun 16;6(6):110-120.
doi: 10.12998/wjcc.v6.i6.110.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mete Dericioglu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ Die prognostische Relevanz der Tumormarker AFP, CEA, CA- 19 und CA 125 vor Lebertransplantationen“ / „The prognostic relevance of the tumor markers AFP, CEA, CA 19-9 and CA 125 before liver transplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

“Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht”

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bechstein für die Überlassung des Themas und meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Schmelzle und Herrn PD Dr. med, Benzing für die konstruktive Begleitung meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich dem gesamten Team der Universitätsklinik der Charité für Allgemein Chirurgie, Campus Virchow Berlin, für die hervorragende Zusammenarbeit. Hierbei möchte ich insbesondere Herrn Hippler-Benscheidt erwähnen, der mir bei der Patientenrecherche behilflich war.

Tiefer Dank gebührt meiner Familie für ihr stetes Vertrauen, ihre zusprechenden Worte und ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner ersten Berufsjahre. Besonderer Dank kommt auch meinem lieben Vater zu, der mich in meinen jungen Jahren prägte und meine Berufswahl als Arzt entscheidend beeinflusste und mir heute noch als Vorbild gilt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Canbay und Dr.-Ing. Erhan Ersoy für die kritische Beurteilung meiner Arbeit, die innovativen Anregungen und letztlich für die abschließende Korrekturbearbeitung bedanken.