

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin

DISSERTATION

Klinische Erfahrungen und Ergebnisse der Lebertransplantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bruno Kossmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
1. Einleitung	3
1.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	3
1.1.1. Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.2. Diagnostik.....	3
1.1.3. Einteilung, Klassifikation und Prognose	7
1.2. Lebertransplantation.....	10
1.2.1. Entwicklung der Lebertransplantation.....	10
1.2.2. Lebertransplantation am Virchow-Klinikum.....	11
1.2.3. Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation bei HCC.....	12
1.3. Immunsuppressive Therapie	13
2. Fragestellung und Ziel der Arbeit	14
3. Methoden und Patienten	15
3.1. Patientenevaluation, Datenerhebung und -verarbeitung	15
3.2. Statistische Methoden	17
3.3. Patientendaten und Vergleichbarkeit von Subgruppen	17
3.3.1. Allgemeine Empfängercharakteristika	17
3.3.2. Charakteristika der Lebererkrankung	18
3.3.3. Bewertung der Leberfunktion.....	18
3.3.4. Organspende	19
3.3.4.1. Leichenspende.....	19
3.3.4.2. Lebendspende	20
3.3.4.3. Relevante Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende	21
3.3.5. Operationstechniken und operative Daten.....	21
3.3.6. Postoperative Versorgung.....	23
3.3.7. Tumorpathologie und Klassifikation	25
3.3.8. Rezidivdiagnostik	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Allgemeines Patientenüberleben und Rezidivrate nach Lebertransplantation	30
4.2. Allgemeine patientenabhängige Faktoren	32
4.2.1. Alter	32

Inhaltsverzeichnis

4.2.2.	Geschlecht	32
4.2.3.	Body Mass Index (BMI).....	32
4.2.4.	Wartezeit.....	32
4.3.	Spezielle patientenabhängige Faktoren.....	33
4.3.1.	Grunderkrankung.....	33
4.3.3.	Child-Stadium und MELD-Score.....	34
4.4.	Organspende und Organspender	35
4.4.1.	Leichenspende	36
4.4.1.1.	Beschleunigtes Verfahren (Zentrumsangebot)	38
4.4.2.	Lebendspende	38
4.5.	Operative Daten.....	39
4.5.1.	Gallengangsanastomose.....	39
4.5.2.	Kalte und warme Ischämiezeit	39
4.5.4.	Operationsdauer.....	39
4.5.5.	Intraoperativer Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma.....	40
4.5.6.	Intraoperative Bewertung der Organfunktion anhand der Galleproduktion.....	41
4.6.	Postoperative Daten.....	41
4.7.	Multivariate Analyse der perioperativen Einflussfaktoren	41
4.8.	Einflussfaktoren der Tumorpathologie.....	42
4.8.1.	Anzahl der Tumorknoten.....	42
4.8.2.	Tumordurchmesser	44
4.8.3.	Zusammenhang von Anzahl der Tumorknoten und maximalem Knotendurchmesser ..	46
4.8.4.	Milan-Kriterien.....	48
4.8.5.	UCSF-Kriterien	49
4.8.6.	Milan- und UCSF-Kriterien in der gemeinsamen Betrachtung.....	50
4.8.7.	"up-to-seven"-Kriterien	52
4.8.8.	Explantatgewicht	54
4.8.9.	Satellitenknoten	54
4.8.10.	Tumorstadium innerhalb der Leber.....	55
4.8.11.	Mikroskopische und makroskopische Gefäßinvasion	56
4.8.12.	Tumordifferenzierung (Grading)	59
4.8.13.	DNA-Index	60
4.8.14.	Gemeinsame Betrachtung der tumorpathologischen Daten.....	62
5.	Diskussion	64

5.1.	Allgemeines Patientenüberleben und Rezidivrate.....	64
5.2.	Allgemeine Empfängermerkmale	66
5.2.1.	Empfängeralter	66
5.2.2.	Geschlecht	68
5.2.3.	Body-Mass-Index	68
5.2.4.	Wartezeit.....	69
5.2.5.	Grunderkrankung.....	70
5.2.6.	Child- und MELD-Score	72
5.3.	Einfluss des Alters und des Geschlechts des Spenders	73
5.4.	Peri- und postoperative Einflussfaktoren	75
5.5.	Einflussfaktoren der Tumorpathologie.....	75
5.5.1.	Anzahl der Tumorknoten und des Tumordurchmessers.....	75
5.5.2.	Milan-, UCSF- und "up-to-seven"-Kriterien	78
5.5.3.	Gefäßinvasion.....	81
5.5.4.	Tumordifferenzierung (Tumorgrading).....	82
5.5.5.	DNA-Index	83
	Abkürzungsverzeichnis.....	84
	Literaturverzeichnis.....	85
	Abbildungsverzeichnis	102
	Tabellenverzeichnis.....	104
	Eidesstattliche Versicherung	107
	Lebenslauf	108
	Danksagung.....	110

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt weltweit einen der häufigsten malignen Tumoren dar. Die Prognose ist aufgrund der meist späten Diagnose und der häufig simultan vorliegenden eingeschränkten Leberfunktion schlecht. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Lebertransplantation der einzige kurative Therapieansatz. Aufgrund der fortwährend bestehenden Knappheit an Spenderorganen ist die Abschätzung der langfristigen Prognose des potenziellen Organempfängers anhand geeigneter Parameter von großer Wichtigkeit. Von grundlegender Bedeutung für die Auswahl eines geeigneten Organempfängers sind der maximale Tumordurchmesser sowie die Anzahl an Einzelknoten, die sich sowohl in den Milan- (3 Knoten ≤ 3 cm oder 1 Knoten ≤ 5 cm) als auch in den UCSF-Kriterien (3 Knoten $\leq 4,5$ cm oder 1 Knoten $\leq 6,5$ cm) wiederfinden. Des Weiteren gelten eine Gefäßinvasion sowie eine schlechte Tumordifferenzierung als unabhängige Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben. Welches Gewicht diesen Faktoren im Einzelnen beizumessen ist, ist in der Literatur allerdings umstritten.

Ziel der Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse aller 415 Patienten, die zwischen Januar 1989 und Juli 2012 in unserer Klinik transplantiert wurden und im Explantat ein HCC aufwiesen, Risikofaktoren für ein reduziertes Langzeitüberleben und für eine erhöhte Rezidivrate zu identifizieren und zu bewerten.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug für das gesamte Patientenkollektiv 5,7. Die 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs betrug 62,7%. Die Rezidivrate lag nach 5 Jahren bei 22,1%. In der univariaten Analyse erwiesen sich die Milan- ($p < 0,001$) und UCSF-Kriterien ($p < 0,001$), das Explantatgewicht ($p = 0,002$), die mikroskopische ($p < 0,001$) und makroskopische Gefäßinvasion ($p < 0,001$), der Differenzierungsgrad ($p < 0,001$) und der DNA-Index ($p < 0,001$) als signifikante Einflussfaktoren bezüglich des Langzeitüberlebens. Auch in der multivariaten Analyse waren die Milan-Kriterien ($p = 0,012$), die makroskopische Gefäßinvasion ($p = 0,003$) und der DNA-Index signifikant ($p < 0,001$). Der DNA-Index war gesamt betrachtet der stärkste Prognosefaktor. Das 5-Jahres-Überleben von Patienten inner- und außerhalb der Milan-Kriterien lag bei 75,0% bzw. 48,2%. Für die UCSF-Kriterien betrug es 70,2% bzw. 49,7%. Eine Überlebensanalyse von Patienten außerhalb der Milan- aber noch innerhalb der UCSF-Kriterien unterschied sich deutlich von Patienten innerhalb der Milan-Kriterien ($p < 0,001$) und kaum von Patienten außerhalb der UCSF-Kriterien ($p = 0,502$).

Eine wesentliche Erkenntnis dieser Arbeit ist die Überlegenheit der Milan- gegenüber den UCSF-Kriterien. Darüber hinaus sollte die gegebenenfalls auch präoperative Nutzung des hochprognostischen DNA-Index Ziel weiterer Studien sein.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is among the most prevalent malignant tumours worldwide. The prognosis remains poor, due in part to an often late diagnosis and frequent concomitant liver failure. In patients with reduced hepatic function the only curative therapy at present is liver transplantation. A continuing shortage of donor organs renders the accurate estimation of long-term prognosis in potential organ recipients, with the aid of suitable parameters, of great clinical relevance. Maximum tumour diameter and the total number of individual tumour foci are of fundamental importance in selecting suitable organ recipients, and these factors are common to both the Milan (3 tumours ≤ 3 cm or 1 tumour ≤ 5 cm) and UCSF-criteria (3 tumours ≤ 4.5 cm or 1 tumour ≤ 6.5 cm). Furthermore, vascular invasion and poor cellular differentiation also represent independent risk factors for reduced survival rates. The individual relevance of each factor remains, however, a matter of ongoing debate and research.

The objective of this thesis was – using a retrospective data-analysis of all 415 patients who received a liver transplant in our clinic between January 1989 and June 2012 and in which HCC was subsequently pathologically proven – to identify and stratify risk factors for long-term survival and recurrence rate.

The mean duration of post-transplantation observation for the total patient cohort was 5.7 years. The 5-year survival rate of the total patient cohort was 62.7%. The recurrence rate at 5 years was 22.1%. Regarding long-term survival prediction factors, univariate analyses yielded significant results for the Milan criteria ($p < 0.001$), the UCSF criteria ($p < 0.001$), resected tumour mass ($p = 0.002$), microscopic ($p < 0.001$) and macroscopic ($p < 0.001$) vascular invasion, the grade of differentiation ($p < 0.001$) and the DNA-index ($p < 0.001$). In multivariate analyses, the Milan criteria ($p = 0.012$), macroscopic vascular invasion ($p = 0.003$) and the DNA-index ($p < 0.001$) were significant predictive factors. The DNA-index was the strongest single predictive factor. The 5-year survival rates of patients meeting and exceeding the Milan criteria was 75.0% and 48.2%, respectively. For the UCSF criteria survival rates were 70.2% and 49.7%, respectively.

A survival analysis of patients exceeding the Milan criteria but still within the UCSF criteria was significantly different from those within the Milan criteria ($p < 0.001$), but hardly different from patients exceeding the UCSF criteria ($p = 0.502$).

A central finding of this study is the predictive superiority of the Milan criteria in comparison to the UCSF criteria. Furthermore, the future pre-operative utilisation of the highly-prognostic DNA-index should be considered.

1. Einleitung

1.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

1.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Das hepatozelluläre Karzinom stellt mit weltweit über 650.000 Todesfällen pro Jahr den dritthäufigsten zum Tode führenden malignen Tumor dar [1]. Dabei stehen Regionen wie Südostasien und Subsahara-Afrika, in denen das Hepatitis B Virus endemisch vorkommt, an der Spitze der Inzidenz [2]. Gleichzeitig ist aber auch in den entwickelten Ländern eine starke Zunahme der Häufigkeit des HCC zu verzeichnen [2]. In den USA wurde in den letzten 30 Jahren eine Verdopplung der Inzidenz und der durch das HCC bedingten Mortalität beobachtet [3]. Dieser Anstieg wird primär mit einer Zunahme an Hepatitis-C-Virus-Infektionen in Zusammenhang gebracht [4]. Unter den primären malignen Tumoren der Leber ist das hepatozelluläre Karzinom mit 75-90% der Häufigste [5]. Bei Männern kommt das HCC zwei- bis viermal häufiger vor als bei Frauen, wobei in den letzten Jahren eine moderate Zunahme der Inzidenz bei Frauen zu verzeichnen ist [6; 7].

Die häufigsten Ursachen des HCC stellen Infektionen mit dem Hepatitis B und dem Hepatitis C Virus sowie die alkoholbedingte und die nicht-alkoholbedingte Fettleber dar. So konnte für HBsAg-positive Personen ein bis zu 18-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung eines HCC nachgewiesen werden [8]. Weniger häufige Ursachen sind die hereditäre Hämochromatose, der alpha-1-Antitrypsinmangel, die Autoimmunhepatitis, einige Porphyrrien und der Morbus Wilson. All diese Ursachen stellen ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose dar, welche bei 80-90% der Patienten mit HCC vorhanden ist [9]. Bezüglich der Risikofaktoren bestehen große geographische Unterschiede. So spielt in Asien und Afrika das Hepatitis-B-Virus bei der Entstehung des HCC die größte Rolle [4]. Hingegen sind in den westlichen Ländern die meisten HCCs auf eine Hepatitis-C-Virus-Infektion, gefolgt von alkoholtoxisch bedingter Genese, zurückzuführen. Ab einem Alkoholkonsum von über 60 g pro Tag konnte ein deutlich gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines HCC nachgewiesen werden, welches sich insbesondere bei gleichzeitig bestehender Hepatitis-C-Infektion infolge eines synergistischen Effekts zusätzlich potenziert [10].

1.1.2. Diagnostik

Nimmt der Patient nicht aufgrund einer vorbestehenden Lebererkrankung an regelmäßigen Screening-Untersuchungen teil, wird das hepatozelluläre Karzinom aufgrund des Mangels an spezifischen pathognomonischen Symptomen in der Regel erst zu einem späten Zeitpunkt diagnostiziert. Dies bedingt die relativ schlechte Prognose von nur wenigen Monaten medianer Überlebenszeit

bei unbehandelten Patienten ab dem Diagnosezeitpunkt [11]. Häufige Symptome bei fortgeschrittener Erkrankung sind Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Inappetenz, Leistungsknick, Appetitlosigkeit, Anorexie, Ikterus, Hepatomegalie, Fieber, Ödeme und Aszites.

Als Screening-Verfahren werden in erster Linie die Sonographie sowie serologische Analysemethoden (AFP s.u.) eingesetzt [12]. Da sich das hepatozelluläre Karzinom bis auf seltene Ausnahmen auf dem Boden einer zirrhotischen Leber entwickelt, wurden von der European Association for the Study of the Liver (EASL) speziell für Patienten mit Leberzirrhose Leitlinien für das diagnostische Vorgehen entwickelt. Aktuelle Richtlinien empfehlen für alle Patienten mit Leberzirrhose infolge chronischer Hepatitis B oder C, Alkoholabusus, vererbter Hämochromatose und primär biliärer Zirrhose alle 6 Monate eine Leberultraschalluntersuchung [13].

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf HCC

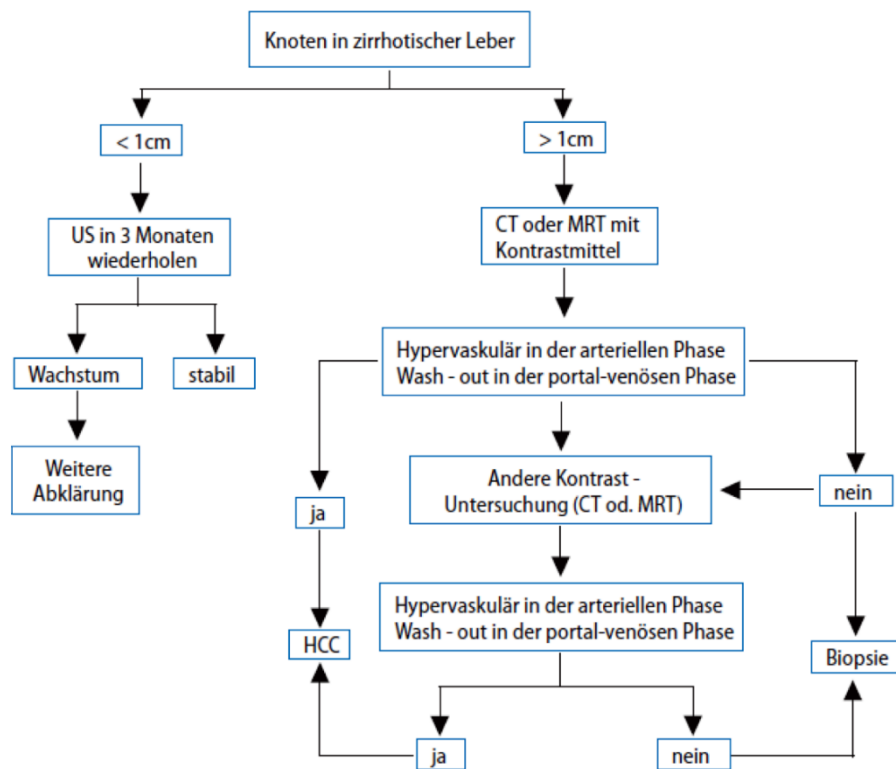


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein Leberzellkarzinom [14].

Die Leberultraschalluntersuchung stellt das am häufigsten angewendete Diagnoseverfahren zur Identifizierung lebereigener Tumoren dar. Um die Abgrenzbarkeit gegenüber einem benignen Lebertumor zu verbessern, kann eine dynamische kontrastverstärkte Dopplersonographie mit Infusion von CO₂ oder eine intravenös verstärkte Farb-Doppler-Sonographie durchgeführt werden [15, 16]. Zusätzlich, nicht aber als singuläre Diagnostik aufgrund der hohen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen, sollte eine Bestimmung des alpha-Fetoproteins (AFP) im Serum durchgeführt werden [17]. Dies kann die Sensitivität der Sonographie, die zwischen 65 und 80% liegt, weiter steigern [18].

Tumorverdächtige Befunde im Screening-Verfahren machen weitere bildgebende Verfahren (CT, MRT u.a.) sowie serologische Analytik und eventuell eine Biopsie erforderlich.

Die CT-Untersuchung stellt prinzipiell die weiterführende bildgebende Diagnostik bei sonographisch tumorverdächtigem Befund dar. Die Spezifität der computertomographischen Abklärung eines Malignoms der Leber liegt bei etwa 70–90% und kann durch die Verwendung der Spiral-Computertomographie (Spiral-CT) mit ultraschnellen Sequenzen weiter optimiert werden [19]. Das HCC zeigt sich im Nativ-CT bis auf seltene Ausnahmen hypodens. Die in der Regel recht ausgeprägte Vaskularisation des HCCs bedingt die stark hyperdense Darstellung in der arteriellen Phase der kontrastmittelverstärkten Computertomographie. Allerdings zeigt das CT ebenso wie die Ultraschalluntersuchung, Schwächen bei der Identifizierung kleinerer Tumoren [19]. Die Genauigkeit der zwei-Phasen-CT wurde in mehreren Arbeiten anhand des Explantats untersucht. Es zeigte sich eine deutliche Tendenz, anhand der Computertomographie die Ausdehnung des Tumors zu unterschätzen, die zwischen 8 und 43% lag [20, 21, 22].

In seltenen Fällen wird eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Ihr Vorteil liegt in der Vermeidbarkeit einer Strahlenexposition für den Patienten sowie in der Verwendung nicht-nephrotoxischer Kontrastmittel. Als Kontrastmittel kommen einerseits extrazelluläre Kontrastmittel zur Anwendung, die vergleichbar der CT-Bildgebung die Darstellung der arteriellen, der portalvenösen und der spätvenösen Leberperfusion ermöglichen [23]. Andererseits werden Kontrastmittel eingesetzt, die sich spezifisch in Hepatozyten anreichern und so eine verbesserte Unterscheidbarkeit zwischen benignen und malignen Tumorgeweben ermöglichen sollen [24]. Bei ansonsten vergleichbarer Sensitivität und Spezifität konnte eine leicht überlegene Sensitivität der dynamischen MRT gegenüber dem Spiral-CT bei kleinen HCCs in Zirrhose nachgewiesen werden [25]. Nachteile im Vergleich zum CT liegen in den erhöhten Kosten sowie der nicht immer vorhandenen Verfügbarkeit.

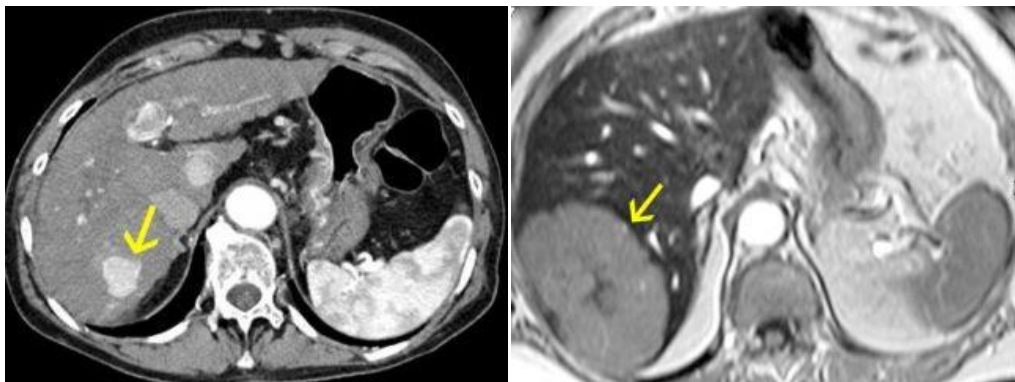


Abbildung 2, 3: HCC in Leberzirrhose. Links: Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) der Leber mit Kontrastmittel. Rechts: Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber mit dem Kontrastmittel Resovist® [26].

Weniger häufig zum Einsatz kommende bildgebende Verfahren stellen die PET-Untersuchung und die hepatische Angiographie, die besonders in Verbindung mit der Möglichkeit zur therapeutischen transarteriellen Chemoembolisation eingesetzt wird, dar.

Nach aktuellen Richtlinien gilt die Diagnose als gesichert, wenn bei Tumorherden von mehr als 2 cm Durchmesser ein positiver AFP-Wert von über 400 ng/ml in Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren oder bei negativem AFP-Wert zwei bildgebende Verfahren einen Tumorbefund bestätigen [27]. Ein AFP-Wert von über 400ng/ml in Kombination mit positiven Befunden in zwei bildgebenden Verfahren bietet eine diagnostische Sicherheit von 99,6% [28].

In weiterhin unsicheren Fällen ist die Entnahme einer Gewebeprobe mit histologischer Klärung indiziert. Sie erfolgt in der Regel durch eine CT- oder Sonographie-gesteuerte Feinnadelpunktion. Die Gefahr der Verschleppung von Tumorzellen (Impfmetastasen) durch die Biopsie wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet [29, 30, 31]. Da aber in einigen Studien eine Tumoraussaat über den Stichkanal in 3-5% der Fälle beobachtet wurde, sollte eine Punktion des Tumors nur vorgenommen werden, wenn dies das weitere therapeutische Vorgehen maßgeblich beeinflusst [19, 30, 32]. Die Mortalität im Zusammenhang mit der Biopsie wird in der Literatur mit 0,03-0,06% angegeben[33]. Ein weiterer Nachteil besteht in der hohen Zahl (30-40%) an falsch-negativen Ergebnissen[34]. Sinnvoll kann die Biopsie in Fällen weit fortgeschrittener und inoperabler Tumoren sein, um nicht nur die Dignität, sondern auch die Tumoridentität zu klären, wenn es um die Einleitung einer spezifischen Therapie bzw. um die Aufnahme in eine Studie geht [19]. Der 1968 erstmals durch Tatarinov bei HCC-Patienten entdeckte erhöhte Serumspiegel des Alpha-Fetoproteins stellt bis heute den einzigen im klinischen Alltag verwendeten Tumormarker für das hepatozelluläre Karzinom dar [35, 36]. In 85-90% aller HCCs lässt sich eine erhöhte AFP-Produktion nachweisen [37]. Bei gesunden Erwachsenen lässt sich AFP im Blut mit einer Konzentration von 0-20 ng/ml (Normbereich) bestimmen. In diesem Bereich erzielt AFP eine Spezifität von 90% [38]. Eine erhöhte Spezifität kann durch eine zusätzliche Bestimmung der drei Isoformen des AFP erreicht werden [39]. Werte über 200 ng/ml sind als ein hochgradiger Hinweis auf das Vorliegen eines HCCs zu werten und bedürfen einer weiterführenden diagnostischen Abklärung. Liegt der Cut-off-Wert bei 200 ng/ml erhält man eine Sensitivität von ca. 53% [40]. Bei kleinen Tumoren findet sich in bis zu 40% der Fälle ein AFP-Wert im Normbereich [41]. Eine direkte Korrelation zwischen Tumorgröße oder Stadium mit der Höhe des AFP-Wertes konnte nicht mit absoluter Sicherheit nachgewiesen werden und ist derzeit wissenschaftlich umstritten [42, 43, 44]. Eine AFP-Erhöhung ist bei viral bedingten HCCs stärker ausgeprägt als bei alkoholtoxischer Genese [45]. Ebenfalls finden sich erhöhte AFP-Serumspiegel bei Keimzelltumoren und benignen

Lebererkrankungen, wie der chronischen und viralen Hepatitis sowie der Leberzirrhose. Des Weiteren stellt das Alpha-Fetoprotein einen wichtigen und leicht zu bestimmenden Verlaufsparemeter in der Nachsorge des HCC dar.

Um bei ausgedehntem Tumorbefund oder bei generellem Verdacht auf eine Einschränkung der Leberfunktion eine Einschätzung dieser vornehmen zu können, eignet sich die serologische Bestimmung von Albumin, Bilirubin und Thromboplastinzeit (Quick-Wert, INR).

1.1.3. Einteilung, Klassifikation und Prognose

Makroskopisch lässt sich das HCC anhand der Wachstumsformen in das großknotig, das multizentrisch und das diffus wachsende Karzinom einteilen.

Die verschiedenen etablierten Klassifikationssysteme dienen der Bewertung des aktuellen Tumorstadiums und damit der Wahl des für den einzelnen Patienten optimalen Behandlungsschemas sowie einer prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufs. Im klinischen Alltag gebräuchlich sind die TNM- und die darauf basierende UICC-Klassifikation, sowie die Okuda-, die BCLC- und die CLIP-Klassifikation [46, 47, 48, 49].

Seit dem Neuerscheinen der TNM-Klassifikation in der 6. Auflage wird die Gefäßinfiltration als wesentlicher prognostischer Faktor in das T-Stadium integriert [19, 50]. Die Einteilung der solitären Tumoren nach der Größe wurde verlassen und erfolgt nun nur noch in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Gefäßinfiltration in T1 oder T2. Auch wenn diese Einteilung prognostische Relevanz besitzt, bietet sie in der Regel für die therapeutische Planung keinen Vorteil, da sie insbesondere bei mikroskopischer Infiltration nur nach der Resektion beurteilt werden kann [19]. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass die TNM-/ UICC-Klassifikation nur die lokale und systemische Ausbreitung, nicht aber die Leberfunktion erfasst, welche als ein wesentlicher prognostischer Marker angesehen wird [51]. Diese Schwachstelle wird bei der Okuda-, BCLC- und CLIP-Klassifikation durch die Berücksichtigung bestimmter die Leberfunktion erfassender Parameter behoben (*siehe Tabelle 1*). Doch konnten auch diese Klassifikationssysteme trotz der erweiterten Kriterien keine befriedigenden prognostischen Aussagen zulassen [52].

Einleitung

Staging System	Bewertete Parameter		
	Tumorstadium	Leberfunktion	Allgemeinzustand
Child-Pugh	-	Bilirubin Albumin Quick Aszites Hepatische Enzephalopathie	-
TNM	Anzahl und Größe der Tumorknoten Gefäßinvasion Lymphknotenmetastasen Fernmetastasen	-	-
Okuda	</> 50% Leberbefall	Bilirubin Albumin Aszites	-
CLIP	</> 50% Leberbefall singuläre/ multiple Knoten AFP Pfortaderthrombose	Child-Pugh-Score	-
BCLC	Tumorausdehnung Metastasierung Pfortaderthrombose Okuda-Score	Child-Pugh-Score Portale Hypertension Bilirubin	Performance Status

Tabelle 1: Darstellung verschiedener Staging Systeme des HCC (modifiziert nach Sappl et al. [53]).

Von besonderer Relevanz ist der Child-Score, der zur Stadien-Einteilung der Leberzirrhose und zu deren prognostischer Einschätzung 1964 eingeführt wurde [54]. Er setzt sich aus den fünf Parametern Serum-Albumin, Serum-Bilirubin, INR, Aszites und hepatischer Enzephalopathie zusammen und lässt sich anhand von Punktwerten in die Stadien A bis C einteilen. Diese Klassifikation basierte auf empirisch zusammengestellten Parametern, die als Summe die erwartete Progression der zugrundeliegenden Erkrankung anhand von klinischen Erfahrungen erfassen soll [55].

	Albumin (g/dL)	Aszites	Bilirubin (mg/dl)	Enzephalopathie	Quick (%)
1 Punkt	3,5	keinen Aszites	<2	keine	>70
2 Punkte	2,8-3,5	leichte Aszites	2-3	Grad I-II	40-70
3 Punkte	<2,8	starke Aszites	>3	Grad III-IV	<40
5-6 Punkte: Child A, 7-9 Punkte: Child B, 10-15 Punkte: Child C					

Tabelle 2: Darstellung der Kriterien des Child-Pugh-Score mit der entsprechenden Einteilung anhand des addierten Punktwerts.

Stadium	1-Jahres-Überlebensrate	Perioperative Mortalität
A	bis 100 %	10 %
B	85 %	30 %
C	30 %	82 %

Tabelle 3: Darstellung der Überlebensraten entsprechend des Child-Pugh-Scores.

Vor allem in der Lebertransplantationsmedizin wurde der Child-Score in seiner Bedeutung durch die Einführung des MELD (Model of Endstage Liver Disease) -Score abgelöst [56]. Zur Optimierung der Bewertung der medizinischen Dringlichkeit wurde er im Jahre 2006 in Deutschland und der EUROTRANSPLANT-REGION zur Regulierung der Organvergabe eingeführt [57]. Er basiert ebenfalls auf verschiedenen Variablen, die im Gegensatz zum Child-Score anhand prospektiver evaluierter Modelle in multivariaten Analysen aus einer großen Anzahl klinischer, signifikant mit der Prognose der Erkrankung assoziierter Parameter, herausgefiltert wurden [55]. Der MELD-Score ermöglicht die in *Tabelle 4* dargestellte Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung innerhalb von drei Monaten zu versterben und wird wie folgt berechnet [58]:

$$10 \{0,957 \times \text{Log}_e (\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643\}$$

MELD-Score	6	10	15	20	22	24	26	27	28	29	30	31	32	33	35	36	37	38	39	40	41	42
3-Monats-Mortalität (in %)	1	2	5	11	15	21	28	32	37	43	49	55	61	68	80	85	90	93	96	98	99	100

Tabelle 4: Geschätzte 3-Monats-Mortalität anhand des Meld-Scores [58].

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom im Frühstadium ihrer Erkrankung, also bei kompensierter Zirrhose, weisen in der Regel einen niedrigen MELD-Score auf. Dies würde bei normaler Anwendung des MELD-Scores dazu führen, dass sie bei der Organvergabe keine Berücksichtigung finden, obwohl sie besonders in diesem Stadium verstärkt von einer Transplantation profitieren würden. Aus diesem Grund wurde ein modifizierter MELD-Score (matchMELD) für diese und weitere Patientengruppen eingeführt [59, 60]. Der sogenannte matchMELD wird, entsprechend den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TBG, dem entsprechenden Patienten bei Erfüllung der Milan-Kriterien vom medizinischen Dienst der Vermittlungsstelle zugewiesen. Der initiale matchMELD beginnt mit einer angenommenen 3-Monats-Mortalität von 15%. Eine Höherstufung erfolgt in 3-Monats-Schritten um jeweils 10%. Die Höherstufung erfolgt nur bei gleichzeitigem Erfüllen der Ausgangskriterien. Wurden die matchMELD-Kriterien erfüllt, war aber zum Zeitpunkt der Anfrage durch erfolgte Therapie nur noch eine Läsion von < 2 cm oder

keine Läsion mehr nachweisbar, galten die Kriterien weiterhin als erfüllt. In speziellen Ausnahmefällen kann bei Nicht-Erfüllung der Standardkriterien durch das Transplantationszentrum ein Antrag an die Vermittlungsstelle auf Zuerkennung der matchMELD-Kriterien gestellt werden.

1.2. Lebertransplantation

1.2.1. Entwicklung der Lebertransplantation

Die Möglichkeit, ein erkranktes Organ durch ein gesundes Organ zu ersetzen, ist ein lange gehegter Traum der Medizin. Der Weg, diesen zu verwirklichen, ist geprägt von medizinischen Meisterleistungen, aber auch von Misserfolgen. Insbesondere Fortschritte auf dem Gebiet der Gefäßchirurgie sowie die Möglichkeit, das Immunsystem medikamentös zu unterdrücken, stellten unerlässliche Voraussetzungen für den Erfolg einer Organtransplantation dar [61, 62].

Knapp 10 Jahre nachdem Murray und Merrill 1954 bei eineiigen Zwillingen die erste erfolgreiche Nierentransplantation gelang, wagte Starzl am 1. März 1963 in Denver die erste Lebertransplantation an einem Menschen [63]. Diese verlief jedoch enttäuschend. Das dreijährige Kind mit angeborener Gallengangsatresie verstarb noch intraoperativ an einer nicht stillbaren Blutung. Starzl führte vier weitere Transplantationen im selben Jahr durch, die mit einer maximalen Überlebenszeit von 23 Tagen allerdings ebenfalls nicht zufriedenstellend verliefen. Dies führte vorerst zu einer Abkehr von weiteren Transplantationen und zurück zu experimentellen Versuchen. Erst 1966 wurde das Transplantationsprogramm erneut wieder aufgenommen. 1968 berichtete Starzl erstmals von einer Überlebenszeit von über einem Jahr [64].

Die erste Lebertransplantation in Deutschland (Bonn) wurde 1969 von Gütgemann bei einem Patienten mit primärem Leberzellkarzinom vorgenommen [65]. Der Patient verstarb nach 7 Monaten an einer nicht beherrschbaren chronisch progredienten Rejektion. Das 1972 von Pichlmayr ins Leben gerufene Transplantationsprogramm an der Medizinischen Hochschule Hannover leistete einen erheblichen Betrag zum Fortschritt der Lebertransplantation in Deutschland, aber auch international. Unter Pichlmayr stieg die Zahl der Lebertransplantationen stetig an und betrug Anfang der 1990er Jahre ca. 100 Transplantationen pro Jahr.

Die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie führte zu einer erheblichen Verbesserung des Langzeitüberlebens [66, 67]. Chirurgisch konnte durch die 1984 von Neuhaus entwickelte Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie die Häufigkeit von Gallenwegskomplikationen deutlich reduziert werden [68, 69]. Zudem gab es Fortschritte auf dem Gebiet der Organkonservierung, die ebenfalls zu verbesserten Ergebnissen führten [70].

Die fortwährend bestehende Knappheit an geeigneten Leichenspendern erhöhte die Motivation, andere Optionen der Organspende in Betracht zu ziehen. So wurde Ende der 1980er Jahre die erste

Split-Lebertransplantation und Anfang der 1990er Jahre die erste Leberlebendspende durchgeführt [71, 72]. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 970 Lebertransplantationen vorgenommen, davon 83 als Lebendspende [73]. Im selben Jahr wurde in Deutschland in 1276 Fällen die Indikation zur Lebertransplantation gestellt. Die häufigsten Hauptdiagnosen stellten dabei mit 361 Fällen die Fibrose und Zirrhose der Leber dar. An dritter Stelle, nach der alkoholischen Leberkrankheit, folgten mit 189 Fällen bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge [73]. Das European Liver Transplant Registry (ELTR) berichtet über einen Anteil von 16% Lebertransplantationen mit onkologischer Indikation zwischen 1988 und 2013 [74].

Auch wenn die Lebertransplantation bei hepatozellulären Karzinom nicht gänzlich unumstritten ist, ist sie doch mittlerweile unter Berücksichtigung der entsprechenden Kontraindikationen als Therapie der Wahl anerkannt. Hierbei sind als spezielle Kontraindikationen insbesondere das extrahepatische Tumorstadium sowie der Nachweis einer makroskopischen Gefäßinvasion zu nennen [75]. Das HCC als Indikation zur Lebertransplantation musste und muss sich stets mit den Ergebnissen anderer Indikationen messen lassen. Hierbei leisteten die 1996 von Mazzaferro eingeführten konkreten Auswahlkriterien, die heute als Milan-Kriterien (s.u.) bekannt sind, einen großen Beitrag [76]. Sie trafen erstmals eine Aussage, bis zu welchem Tumorstadium ein langfristiges Überleben nach Lebertransplantation erzielt werden kann, welches mit dem anderer Indikationen vergleichbar ist. Mazzaferro beschrieb einen Grenzwert von maximal 3 Tumorknoten mit einem maximalen Knotendurchmesser von 3 cm oder ein Tumorknoten mit maximal 5 cm Durchmesser. Das von ihm untersuchte Patientenkollektiv erreichte bei Erfüllung dieser Kriterien ein 4-Jahres-Überleben von 79%. Nachfolgend entstand eine Diskussion darüber, inwieweit die Milan-Kriterien zu eng gefasst seien und dadurch zu viele Patienten von einer Transplantation ausgeschlossen würden [77]. Eine Erweiterung der bisherigen Kriterien wurde maßgeblich von Yao und seinen Mitarbeitern vertreten, die die weitergefassten UCSF- (University of California, San Francisco) Kriterien entwickelten [78, 79]. Eine zusätzliche Akzeptanz als Transplantationsindikation erfuhr das hepatozelluläre Karzinom auch durch die Einführung des MELD-Scores (s. o.), in dessen Rahmen ihm mit dem matchMELD ein gesonderter Status eingeräumt wurde, der zu einer Verbesserung der Berücksichtigung von Patienten mit HCC führte [80].

1.2.2. Lebertransplantation am Virchow-Klinikum

Am Berliner Virchow-Klinikum wurde im September 1988 von Peter Neuhaus die erste Lebertransplantation bei einer 31-jährigen Frau mit fulminantem Leberversagen bei akuter Hepatitis-B-Infektion durchgeführt. Das Transplantationszentrum am Virchow-Klinikum hat sich seitdem unter seiner Leitung zu einem der führenden und mit zeitweise über 150 Lebertransplantationen pro

Jahr zu einem der größten Transplantationszentren in Deutschland entwickelt. In den Folgejahren wurde das Transplantationsprogramm stetig ausgebaut und konnte bis heute neben der Lebertransplantation auch Nieren-, Pankreas-, Dünndarm- sowie Multiviszerealtransplantationen in sein Programm mit aufnehmen.

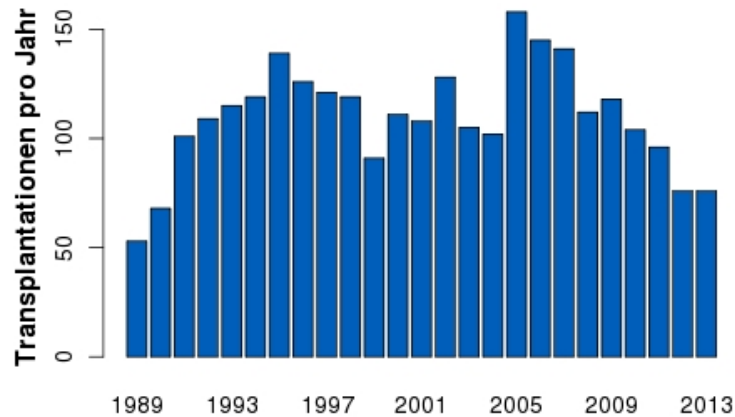


Abbildung 4: Anzahl der orthotopen Lebertransplantationen (OLT) am Transplantationszentrum Berlin (Stand: 19.03.2014).

1.2.3. Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation bei HCC

Die Lebertransplantation stellt aufgrund der Möglichkeit zur radikalen Tumorentfernung die zurzeit beste kurative Therapieoption in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms dar [81]. Nichtsdestotrotz ist die Rezidivrate insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung hoch [82]. Diese Tatsache in Verbindung um das Wissen der geringen Anzahl möglicher Spenderorgane war und ist Gegenstand wissenschaftlicher und klinischer Auseinandersetzung um die optimalen Kriterien zur Identifizierung von geeigneten Organempfängern mit hepatozellulärem Karzinom [76, 79, 83, 84].

Die zurzeit bekanntesten und im klinischen Alltag gebräuchlichsten Kriterien stellen die von Mazzaferro et al. 1996 publizierten Milan-Kriterien dar [76]. Mazzaferro et al. setzten als Grenzwerte einen singulären Tumor mit maximal 5 cm Durchmesser oder drei Knoten mit maximal 3 cm Durchmesser fest. In einem Follow-Up konnten sie anhand dieser Kriterien ein absolutes Überleben von 85% sowie eine Rezidivrate von 8% nach 4 Jahren nachweisen [76]. Dagegen lag das 4-Jahres-Überleben bei den 13 Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten, bei nur 50%. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied ($p = 0,01$). Die von Mazzaferro et al. beschriebenen Überlebensraten bei Erfüllung der Kriterien entsprachen weitestgehend der Überlebensrate bei Lebertransplantationen anderer Indikationen bzw. ohne onkologische Grunderkrankung [85]. Eine 2002 von Yao et al. veröffentlichte Arbeit konnte zeigen, dass eine Erweiterung der Milan-Kriterien auf 6,5 cm bei einem singulären Tumor bzw. auf 4,5 cm bei bis zu drei Tumoren, heute unter dem Begriff UCSF-Kriterien bekannt, mit einer den Milan-Kriterien vergleichbaren Überlebensrate

einhergeht [86, 79]. 2009 veröffentlichten Mazzaferro ebenfalls eine weitere Arbeit mit erweiterten Kriterien ("up-to-seven"-Kriterien: Summe aus Anzahl der Tumorknoten und Durchmesser des größten Tumorknotens). In dieser retrospektiven Arbeit wurden die postoperativen Daten von 36 Transplantationszentren mit über 1556 Patienten ausgewertet, von denen sich 1112 Patienten außerhalb der Milan-Kriterien befanden. Mazzaferro et al. konnten zeigen, dass Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen, aber die von ihnen neu geschaffenen "up-to-seven"-Kriterien erfüllten, ein vergleichbares Überleben zu Patienten innerhalb der Milan-Kriterien nach fünf Jahren zeigten (innerhalb Milan: 73,3%, außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven": 71,2%, außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven": 48,1%).

Unumstrittene Kontraindikationen stellen eine in der Bildgebung zu erkennende makroskopische Gefäßinvasion, ein extrahepatisches Tumorwachstum sowie schwerwiegende Erkrankungen oder Infektionen anderer Organe dar, die zu einem erhöhten operativen Risiko sowie zu einer prognostisch verringerten Lebenserwartung nach erfolgter Transplantation führen würden [87].

1.3. Immunsuppressive Therapie

Die effiziente Immunsuppression stellt einen unverzichtbaren Bestandteil einer jeden Organtransplantation dar [62]. Das Streben nach immer besseren Medikamenten sowie das Erarbeiten neuer Therapieempfehlungen anhand wissenschaftlicher Erkenntnisse und Studien hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Reihe von Neuzulassungen und veränderten Therapieempfehlungen geführt, die nicht nur eine bessere und nebenwirkungsärmere Therapie ermöglichen, sondern auch individueller auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt werden können [88, 89, 90]. Die im Folgenden aufgeführten Medikamente werden zur Induktions-, Basis- und/ oder Abstoßungstherapie eingesetzt.

Immunsuppressiva	Induktions- therapie	Basisimmun- suppression	Abstoßungs- therapie
Steroide	x	x*	x
Cyclosporin A	x	X	
Tacrolimus	x	X	x
Sirolimus/ Everolimus	x	x^(*)	
Azathioprin	x	x*	
Mycophenolat Mofetil	x	x*	
Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten	x		x
ATG/ALG	x		x

*in Kombination mit Calcineurininhibitor

Tabelle 5: Indikationen der verschiedenen Immunsuppressiva [91].

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer statistischen Auswertung der in unserer Klinik zwischen Januar 1989 und Juli 2012 durchgeführten Lebertransplantationen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom potentielle prognostische Faktoren offen zu legen und sie im Kontext vergleichbarer Arbeiten zu bewerten.

Als potentielle prognostische Faktoren bezüglich des Gesamt- und Organüberlebens sowie der Rezidiventstehung sollen die im Folgenden aufgeführten Merkmale untersucht werden:

- Allgemeine Empfängercharakteristika
- Charakteristika der Lebererkrankung
- Spendercharakteristika (Lebend-/ Leichenspende)
- Operative und perioperative Daten
- Tumorcharakteristika

3. Methoden und Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Lebertransplantationen an der Chirurgischen Klinik des Virchow-Klinikums ausgewertet, die anhand des Explantats die Diagnose hepatozelluläres Karzinom aufwiesen und zwischen dem 19.01.1989 und dem 31.08.2012 transplantiert wurden. Insgesamt waren 415 Patienten Gegenstand unserer Untersuchungen, die sich hauptsächlich auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedenster Einflussfaktoren konzentrierten. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit hepatozellulärem Karzinom betrachtet. Bei 19 Patienten wurde zusätzlich zu einem HCC ein Gallengangskarzinom festgestellt. Als Beginn der Ergebniserhebung wurde das Ende der Transplantation festgelegt. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug $5,7 \pm 0,3$ Jahre (Median: 4,14 Jahre). Bei insgesamt 30 (7,2%) Patienten war eine Retransplantation notwendig.

Singuläre Gallengangskarzinome sowie weitere maligne Lebertumoren wie das embryonale Hepatoblastom oder das Angiosarkom wurden nicht berücksichtigt. Eine spezielle Betrachtung der in unserem Patientenkollektiv enthaltenen retransplantierten Patienten sollte nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Ebenso wurde auf die Betrachtung von Komplikationen, die nicht primär auf die Ursache des hepatozellulären Karzinoms zurückgeführt werden konnten, verzichtet.

3.1. Patientenevaluation, Datenerhebung und -verarbeitung

Im Rahmen eines stationären Aufenthalts in unserer Klinik führten wir bei allen in Betracht kommenden Organempfängern zur Sicherung der Indikationsstellung sowie zum Ausschluss von Kontraindikationen und zur Planung der potentiellen Transplantation, eine standardisierte Evaluierungsuntersuchung durch. Diese erfolgte interdisziplinär unter Einbeziehung weiterer Fachabteilungen (Kardiologie, Neurologie, Hepatologie, HNO, Anästhesie, Zahnmedizin). Neben einer ausführlichen Anamnese und gründlichen körperlichen Untersuchung führten wir zur gesundheitlichen Einschätzung sowie zur HLA-Typisierung eine umfangreiche laborchemische und mikrobiologische Untersuchung durch. Des Weiteren wurden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt: Röntgen von Thorax sowie von Brust- und Lendenwirbelsäule, Sonographie und CT des Abdomens, Knochendichtemessung, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Orthopantomographie, Coeliacographie und indirekte Spleno-Portographie zur Planung der Gefäßanastomose. Zur Einschätzung von Herz- und Lungenfunktion wurden ein EKG, eine Echokardiographie und eine Spirometrie angefertigt. Im Rahmen spezieller Fragestellungen wurden weitere fakultative diagnostische Verfahren durchgeführt.

An äthyltoxischer Leberzirrhose erkrankte Patienten wurden zum Nachweis der geforderten sechsmonatigen Abstinenz und zur Eruiierung der prognostischen Abstinenz einer ausführlichen psychosomatischen Untersuchung unterzogen.

Die Diagnosestellung des hepatozellulären Karzinoms erfolgte anhand einer Mehrphasen-Kontrastmittel-Computertomographie und einer zusätzlichen bildgebenden Diagnostik (Ultraschall oder MRT) oder mittels Biopsie. Patienten, die eine vaskuläre Invasion oder ein extrahepatisches Tumorwachstum aufwiesen, wurden nicht gelistet. Während der Wartezeit führten wir regelmäßige CT- oder MRT-Kontrollen durch. Eine nach erfolgter Listung diagnostizierte vaskuläre Invasion oder ein extrahepatisches Tumorwachstum hatte die Entfernung des Patienten von der Empfängerliste zur Folge.

Die Datenerhebung nach durchgeführter Transplantation erfolgte während der stationären Behandlungsphase durch das jeweils den Patienten betreuende medizinische Personal. Im Anschluss an die stationäre Behandlung wurden relevante Laborparameter (AST, ALT, γ -GT, AP, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Thromboplastinzeit, INR, Albumin, AFP) in festgelegten regelmäßigen Intervallen kontrolliert. Im ersten Jahr wurden diese Kontrollen in den ersten 3 Monaten alle 7-14 Tage und nachfolgend im Abstand von 4 bis 8 Wochen durchgeführt. Die Patienten stellten sich dazu entweder in unserer Transplantationsambulanz vor oder der Untersuchungsbefund wurde uns vom behandelnden Hausarzt schriftlich zugesendet. Des Weiteren führten wir stationäre Check-up-Untersuchungen durch, die im Abstand von ½, 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15 und 20 Jahren nach Transplantation erfolgten. Hierbei wurden neben einer umfangreichen serologischen Analyse ein Röntgen-Thorax, eine Abdomensonographie mit dopplersonographischer Darstellung der Lebergefäße, ein EKG und eine Knochendichtebestimmung vorgenommen. Die Befunde der explantierten Organe, die Protokollbiopsie und außerplanmäßig notwendig gewordene Biopsien wurden im Institut für Pathologie der Charité histologisch untersucht und uns ebenfalls schriftlich übermittelt.

Die erhobenen Daten wurden unter Zuhilfenahme der mit Microsoft® Access97® (Microsoft, Redmond, USA) konstruierten Datenbank („Proton“) erfasst. Diese enthält alle relevanten Daten des präoperativen Status, der Organspende, der Operation, des postoperativen Verlaufs sowie der pathologischen Befunde seit 1989. Nicht Gegenstand dieser Datenbank waren präoperative diagnostische und therapeutische Daten. Fehlende Daten wurden - soweit möglich - unter Verwendung archivierter Akten retrospektiv eruiert.

3.2. Statistische Methoden

Die Datenauswertung erfolgte zunächst anhand deskriptiver Verfahren. Zur Bestimmung prognostischer Faktoren wurden im Folgenden uni- und multivariate Analysemethoden eingesetzt [92, 93]. Nominal-skalierte Merkmale wurden mittels des χ^2 -Tests statistisch ausgewertet. Für Mehrfelder-Kreuztabellen wurde die Berechnung des p-Wertes nach Pearson angewendet [94]. Um kategoriale und kontinuierliche Variablen zu vergleichen, wurden der Chi-Quadrat und der Mann-Whitney U-Test verwendet. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Pearson Korrelation und Bestimmung der 2-seitigen Signifikanz. Überlebenskurven und Rezidivrate wurden nach Kaplan-Meier kalkuliert und anhand des Log-Rank-Test univariat auf Unterschiede untersucht. Rezidive wurden hierbei als Ereignis gewertet. Neben der üblichen graphischen Darstellung der Überlebens- und Rezidivkurven erfolgte aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit eine zusätzliche tabellarische Darstellung des ½-, 1-, 2-, 3-, 5- und 10-jahres Überlebens bzw. der Rezidivrate. Eine Bewertung substanzieller prognostischer Faktoren wurde multivariat unter Zuhilfenahme der Cox-Regression vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Alle Testergebnisse der univariaten Analyse des Patientenüberlebens mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 10% ($p < 0,1$) wurden bei der multivariaten Analyse berücksichtigt.

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS, Version 18.0-22.0 (Statistical Software, Chicago, USA).

3.3. Patientendaten und Vergleichbarkeit von Subgruppen

3.3.1. Allgemeine Empfängercharakteristika

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation der 76 Frauen [18,3%] und 339 Männer [81,7%] betrug 57,5 Jahre (Range: 21 – 73 Jahre). Bei insgesamt 389 der 415 Patienten ließ sich anhand von Körpergröße und Körpergewicht der Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht in Kilogramm/ Körpergröße in Metern zum Quadrat) berechnen. Zur Bewertung des Einflusses des BMI wurden vier Gruppen gebildet (BMI: <25, 25-30, 30-35, >35). Die Wartezeit auf ein passendes Organ konnte für 411 [99,0%] Patienten bestimmt werden. Sie wurde anhand des Meldedatums und des Datums der (ersten) Transplantation errechnet und betrug im Mittel 70 Tage.

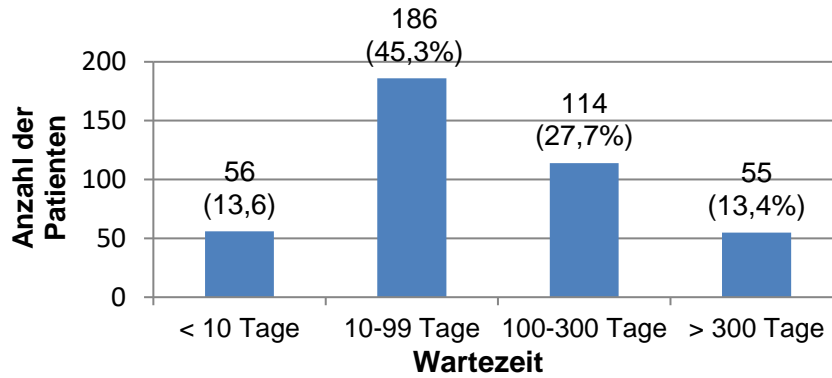


Abbildung 5: Darstellung der Häufigkeitsverteilung entsprechend der Wartezeit.

3.3.2. Charakteristika der Lebererkrankung

Bei 347 [93,6%] Patienten wurde anhand des Explantats eine zirrhotisch veränderte Leber festgestellt. Als ätiologische Grunderkrankungen aller Patienten stellten die chronische Hepatitis C Virus Infektion mit 136 [32,8%] sowie die äthyltoxische Genese mit 124 [29,9%] Patienten gefolgt von der chronischen Hepatitis B Virus Infektion mit Abstand die häufigsten ätiologischen Faktoren dar. Neben diesen sind alle weiteren Grunderkrankungen in der nachfolgenden *Tabelle 6* sowie anhand ätiologischer Gruppen in der *Abbildung 6* dargestellt.

Grunderkrankung	n	%
HCV Zirrhose	136	32,8
HCV + Äthyltoxische Zirrhose	7	1,7
HBV Zirrhose	51	12,3
HBV + HDV Zirrhose	7	1,7
HBV + HCV Zirrhose	3	0,7
HBV + HDV +HCV Zirrhose	1	0,2
HBV + Äthyltoxische Zirrhose	1	0,2
Äthyltoxische Zirrhose	124	29,9
Kryptogene Zirrhose	34	8,2
Hämochromatose	8	1,9
PBC	4	1,0
Autoimmunzirrhose	3	0,7
Budd Chiari	3	0,7
alpha-1-Antitrypsin-Mangel	2	0,5
Porphyrie	1	0,2
PSC	1	0,2
Pharmakotoxische Zirrhose	1	0,2
CCC + Äthyltoxische Zirrhose	1	0,2
Morbus Byler	1	0,2

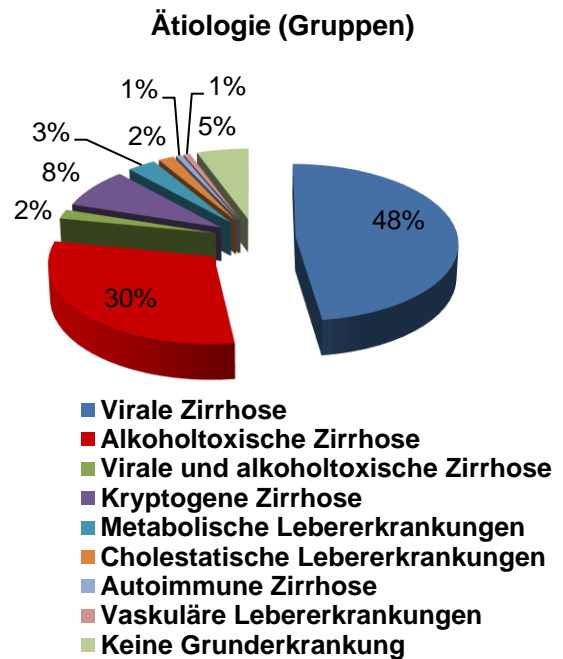


Tabelle 6, Abbildung 6: Darstellung der Häufigkeitsverteilung entsprechend der Grunderkrankungen sowie nach der Ätiologie.

3.3.3. Bewertung der Leberfunktion

Nach Listung des jeweiligen Organempfängers erfolgte die Bewertung der Organfunktion anhand verschiedener standardisierter Kriterien. Seit Aufnahme des Lebertransplantations-Programms an

unserer Klinik im Jahr 1989 bis Mitte des letzten Jahrzehnts erfolgte die Bewertung nach Einstufung des Patienten in den Child-Pugh-Score, der am 16. Dezember 2006 vom MELD-Score abgelöst wurde.

Zur Abschätzung der Leberfunktion konnten wir für 275 [66,3%] unserer 415 Patienten den Child-Score berechnen. Danach befanden sich 85 [30,9%] Patienten im Stadium A, 123 [44,7%] Patienten im Stadium B und 67 [24,4%] im Stadium C.

Die Bestimmung des errechneten MELD-Scores erfolgte bei 288 [69,4%] unserer 415 Patienten. Über ein Drittel hatte einen MELD-Score von ≤ 10 , was einer 3-Monats-Mortalität von 2% entspricht. Nur 12 [4,5%] Patienten wiesen einen MELD-Score von ≥ 31 auf, was einer 3-Monats-Mortalität von über 50% entspricht. Im Mittel lag der MELD-Score bei 13,25.

3.3.4. Organspende

Mit 387 [93,3%] der insgesamt 415 primär transplantierten Organe stellte die postmortale Lebertransplantation den größten Anteil. Von diesen 387 postmortalen Lebertransplantationen wurden drei in Kombination mit einer Nierenspende durchgeführt. Der Anteil an Lebendspenden betrug 28 [6,7%]. Diese setzten sich zusammen aus 25 Lebendspenden des rechten Leberlappens und drei Domino-Lebendspenden. Die Betrachtung der Merkmale der Organspender erfolgte getrennt nach Leichen- und Lebendspendern. Alle Merkmale, die getrennt nach Leichen- und Lebendspende auf einen eventuellen Einfluss auf das Patientenüberleben bzw. die Rezidiventstehung untersucht wurden, wurden ebenfalls auf Unterschiede in der Merkmalsausprägung zwischen beiden Gruppen untersucht. Dabei konzentrierte sich die Untersuchung auf die gebildeten Gruppen (Altersgruppen, MELD-Gruppen usw.) und nicht auf Rohwerte (Alter, MELD-Wert usw.), die auch die Grundlage der Überlebensanalyse darstellten. Bei signifikanten Unterschieden wurden diese explizit aufgeführt.

3.3.4.1. Leichenspende

Das Alter der Spender der postmortal entnommenen Organe betrug im Mittel 51 Jahre (Range: 1 - 90 Jahre). Mit 57,8% waren Männer im Verhältnis zu Frauen (42,2%) häufiger vertreten. In 236 [61,5%] Fällen stimmte das Geschlecht von Spender und Empfänger überein (Frau zu Frau: 41 [10,7%], Mann zu Mann: 195 [50,8%]). In 27 (7,0%) Fällen bekam eine Frau das Organ eines Mannes und in 121 [31,5%] Fällen erhielt ein Mann das Organ einer Frau.

Der BMI ließ sich bei 379 [97,9%] Leichenspendern berechnen und wies im Mittel einen Wert von 25,7 auf. Die Unterteilung der Spender anhand des BMI-Werts erfolgte in drei Gruppen (<25 ;

25-30; >30), wobei die Gruppe der Patienten mit einem BMI von <25 auch fünf Patienten mit einem BMI von <18,5 enthielt.

Anhand der Blutgruppen von Spender und Empfänger konnte für 383 [99,0%] der Leichenspenden eine Überprüfung auf Kompatibilität vorgenommen werden. Diese ergab in 364 [95,0%] Fällen eine identische Blutgruppe, in 18 [4,4%] Fällen eine kompatible und in einem Fall eine nicht kompatible Blutgruppe.

In 382 [98,7%] Fällen lag uns die Todesursache des Spenders vor. Die Subarachnoidalblutung stellte mit 183 [47,9%] Fällen den größten Anteil. Die mittlere Dauer der intensivmedizinischen Betreuung betrug 3 Tage (Range: 0 – 25 Tage). Eine Intensiv-Zeit von mehr als 10 Tagen wiesen nur 45 [11,9%] der Spender auf. Bei 46 [11,9%] Organspendern kam es während der Intensiv-Zeit zu einer Asystolie bzw. musste eine Reanimation vorgenommen werden.

In 115 [29,7%] Fällen erfolgte die Organvergabe auf der Grundlage eines beschleunigten Vermittlungsverfahrens (Zentrumsorgan). Dieses tritt gemäß den Richtlinien zur Organtransplantation (§16 TBG) in Kraft, wenn durch eine Kreislaufinstabilität des Spenders aus logistischen oder organisatorischen Gründen sowie aus spender- oder organbedingten Gründen ein Organverlust droht [95].

Die Wartezeit der Patienten, die eine Leichenspende erhalten haben, konnte für 383 [99,0%] Patienten ermittelt werden. Die mittlere Wartezeit lag bei 74 Tage (Range: 0 – 1005 Tage). Innerhalb von 100 Tagen konnten zwei Drittel der Patienten (n = 220) transplantiert werden.

3.3.4.2. Lebendspende

Das mittlere Alter der Lebendspender betrug 42 Jahre (Range: 20 – 67 Jahre). Bei den Lebendspendern war der Anteil an Frauen (n = 18 [63,3%]) höher als der der Männer (n = 10 [35,7%]). Das Geschlecht von Spender und Empfänger stimmte in 11 [39,3%] Fällen überein (Frau von Frau: 4 [14,3%], Mann von Mann: 7 [25,0%]). In 4 [14,3%] Fällen erhielt eine Frau das Organ eines Mannes und in 13 [46,4%] Fällen erhielt ein Mann das Organ einer Frau.

Der BMI ließ sich bei 21 [75,0%] Lebendspendern berechnen und wies im Mittel einen Wert von 24,2 auf. Die Unterteilung der Spender anhand des BMI-Werts erfolgte in zwei Gruppen (< 25; ≥ 25), wobei die Gruppe der Patienten mit einem BMI von < 25 auch zwei Patienten mit einem BMI von <18,5 enthielt.

Die Blutgruppen von Spender und Empfänger lagen uns in 22 [78,8%] Fällen vor. Identische Blutgruppen gab es in 17 [77,3%] und kompatible in 5 (22,7%) Fällen.

Die mittlere Wartezeit der Patienten, die eine Lebendspende erhalten haben, betrug 20,5 Tage (Range: 0 – 337 Tage). 22 [78,6%] von insgesamt 28 Patienten wurden innerhalb von 100 Tagen transplantiert.

3.3.4.3. Relevante Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende

Von den bis hierher betrachteten Merkmalen erwiesen sich als signifikant unterschiedlich bezüglich Leichen- oder Lebendspende das Spenderalter ($p = 0,002$), das Spendergeschlecht ($p = 0,023$), die Geschlechtsübereinstimmung ($p = 0,021$), die Blutgruppenübereinstimmung ($p = 0,002$) sowie die Wartezeit ($p = 0,048$). Einen statistischen Trend ($p < 0,1$) wiesen die gebildeten MELD-Gruppen auf ($p = 0,058$). Hier zeigte sich ein größerer Anteil mit höherem MELD-Wert bei Patienten, die eine Leichenspende erhalten hatten. Ebenfalls einen statistischen Trend zeigte die Geschlechtszuordnung ($p = 0,059$), die sich aus dem signifikant erhöhten Anteil an Frauen bei den Lebendspendern ergab.

		Leichenspende		Lebendspende		p
		n	%	N	%	
Spenderalter	< 50 Jahre	173	45,6	21	75,0	0,003
	≥ 50 Jahre	206	54,4	7	25,0	
Spender-geschlecht	Frauen	162	42,2	18	64,3	0,023
	Männer	222	57,8	10	35,7	
Geschlechtsübereinstimmung	Übereinstimmend	236	61,5	11	39,3	0,021
	Nicht übereinstimmend	148	38,5	17	60,7	
Blutgruppenübereinstimmung	Identisch	364	95,0	17	77,3	0,002
	Kompatibel	18	4,7	5	22,7	
	Nicht kompatibel	1	0,3	0	0,0	
Wartezeit	< 10 Tage	48	12,5	8	28,6	0,048
	10 – 99 Tage	172	44,9	14	50,0	
	100 – 300 Tage	110	28,7	4	14,3	
	> 300 Tage	53	13,8	2	7,1	

Tabelle 7: Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende.

Ohne einen statistischen Unterschied erwiesen sich das Empfängeralter ($p = 0,200$), das Empfängergeschlecht ($p = 0,146$), der Empfänger-BMI ($p = 0,507$) sowie die Indikationsgruppen ($p = 0,366$). Der Anteil an Retransplantationen war in beiden Gruppen nahezu identisch ($p = 0,985$).

3.3.5. Operationstechniken und operative Daten

Die Durchführung der orthotopen Lebertransplantation erfolgte entsprechend geltender Standards [96, 97, 98]. Die Intubationsnarkose wurde als „total intravenous anaesthesia“ (TIVA) durchgeführt [99]. Die Konservierung des Spenderorgans wurde in der überwiegenden Zahl der entnommenen Organe mittels der Perfusion von Aorta und Pfortader mit der University of Wisconsin (UW)- bzw. einer Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)-Lösung gewährleistet [100].

Nach dem Absaugen venösen Blutes aus der Vena cava und Klarspülung des Gallengangs sowie beginnender topischer Kühlung mit Eiswasser erfolgte der Transport steril verpackt bei +4°C in einer Transportbox. Vor der Hepatektomie des Empfängerorgans erfolgte die Anlage eines venösen Bypasses durch das Einbringen von Kathetern in die V. portae, V. femoralis und V. axillaris, um den venösen Rückstrom aus den Mesenterialgefäßen, den Nieren und den unteren Extremitäten über die V. axillaris sicherzustellen. Nach Entnahme des Empfängerorgans begann die Implantation des Spenderorgans mit der Anastomosierung der supra- und subhepatischen Abschnitte der V. cava. Bei der Anastomosierung der subhepatischen V. cava wurde aufgrund der Einbringung eines Katheters zur Entfernung von Blut oder anderem Flush vor der Reperfusion zunächst keine Verknotung vorgenommen. Im Anschluss wurden zunächst die Pfortader gefolgt von der A. hepatica/ bzw. dem Truncus coeliacus (idealerweise am Abgang der A. gastroduodenalis) anastomosiert. Die Gallenganganastomose erfolgte, wenn operationstechnisch möglich, in der von Neuhaus et al. beschriebenen Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie unter Schienung mittels T-Drainage und perkutaner Ausleitung [69].

Daten über die Art der Gallenganganastomose lagen uns für 392 [94,5%] Patienten vor. Die Anzahl der angewendeten Verfahren für das Gesamtkollektiv sind in der nachfolgenden Graphik dargestellt. Bei der getrennten Betrachtung von Leichen- und Lebendspende zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Wahl der Gallenganganastomose ($p < 0,001$).

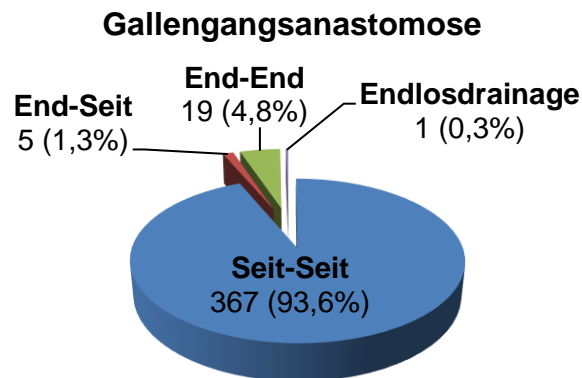


Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeitsverteilung entsprechend der Wahl der Gallenganganastomose.

Die kalte Ischämiezeit der entnommenen Organe betrug im Mittel 554 Minuten (Leichenspende [n=353]: 565 min, Lebendspende [n=26]: 78 min), wobei sich diese über eine Spanne von 18 bis 1274 Minuten (Leichenspende: 18-1274 min, Lebendspende: 50 - 664 min) erstreckte. Die mittlere warme Ischämiezeit betrug 45 Minuten (Leichenspende [n=203]: 55 min, Lebendspende [n=5]: 42 min). Die Trennwerte zur Gruppenbildung wurden für die kalte Ischämiezeit aufgrund der ausgeprägten Unterschiede bei Leichen- und Lebendspende unterschiedlich gewählt ($p < 0,001$). Die

Unterteilung der kalten Ischämiezeit erfolgte bei der Leichenspende in zwei Gruppen: mehr oder weniger als 12 Stunden und bei der Lebendspende mehr oder weniger als 90 Minuten. Bei der warmen Ischämiezeit wurde sowohl bei der Leichen- als auch bei der Lebendspende eine Unterteilung mehr oder weniger als 60 Minuten vorgenommen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Leichen- und Lebendspende ($p = 0,772$).

Die Operationszeiten sowie der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma (*FFP von engl. Fresh Frozen Plasma*) sind in der folgenden Tabelle zum einen für das Gesamtkollektiv und zum anderen getrennt nach Leichen- und Lebendspende aufgeführt.

	Gesamtkollektiv (n = 415)		Leichenspende (n = 387)		Lebendspende (n = 28)		p
	n	%	n	%	N	%	
Operationszeit	311 min		310 min		340 min		0,263
• Median	288 70,1		271 70,8		17 60,7		
• < 360 min	123 29,9		112 29,2		11 39,3		
• ≥ 360 min							
EK-Verbrauch	4 EKs		4 EKs		1 EK		0,002
• Median	76 18,8		65 17,1		11 45,8		
• Keine	278 68,8		266 70,0		12 50,0		
• 1 – 10	50 12,4		49 12,9		1 4,2		
• > 10							
FFP-Verbrauch	12 FFPs		13 FFPs		10 FFPs		0,270
• Median	128 31,7		117 30,8		11 45,8		
• < 10	193 47,8		183 48,2		10 41,7		
• 10 – 20	83 20,5		80 21,1		3 12,5		
• > 20							

Tabelle 8: Operative Parameter der Transplantation, aufgeführt für das Gesamtkollektiv und getrennt nach Leichen- und Lebendspende mit Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test.

Noch intraoperativ erfolgte die Bewertung der Organfunktion anhand der schon intraoperativ feststellbaren Galleproduktion. Diese wurde bei 343 [82,7%] Patienten erfasst und ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Gesamtkollektiv (n = 415)		Leichenspende (n = 387)		Lebendspende (n = 28)		p
	n	%	n	%	N	%	
Intraoperative Galleproduktion ja	287	83,7	271	83,6	16	84,2	0,948
nein	56	16,3	53	16,4	3	15,8	

Tabelle 9: Intraoperative Galleproduktion, aufgeführt für das Gesamtkollektiv und getrennt nach Leichen- und Lebendspende mit Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test.

3.3.6. Postoperative Versorgung

Die postoperative Versorgung erfolgte auf unserer auf transplantierte Patienten spezialisierten Intensivstation. Bei nicht unmittelbar postoperativ erfolgter Extubation wurde diese innerhalb der ersten Stunden angestrebt. Dies sollte ebenso wie die, wenn möglich, frühzeitige Entfernung von

Drainagen und Kathetern einer Infektionsentstehung vorbeugen. Bei komplikationslosem Verlauf wurde frühzeitig mit dem oralen Kostenaufbau begonnen. Neben dem intensivmedizinischen Monitoring führten wir engmaschige Laborkontrollen sowie sonographische und dopplersonographische Kontrollen des Abdomens durch. Am 5. postoperativen Tag erfolgte in der Regel eine Darstellung der T-Drainage, die bei unauffälligem Befund zu diesem Zeitpunkt verschlossen wurde. Bei unproblematischem intensivmedizinischem Verlauf strebten wir zum 10. postoperativen Tag die Verlegung auf die Normalstation an, von der der Patient bei weiterhin normalem Verlauf für gewöhnlich 4 Wochen nach der Transplantation in die Anschlussheilbehandlung (AHB) entlassen werden konnte. Die weiterführende Betreuung der transplantierten Patienten erfolgte wie oben beschrieben (Datenerhebung) in unserer Transplantationsambulanz.

Als Anhaltspunkt für die postoperative Organfunktion betrachteten wir in dieser Arbeit den Bilirubinwert am 7. postoperativen Tag. Dieser ließ sich bei insgesamt 254 (61,2%) Patienten des Gesamtkollektivs bzw. 236 (61,0%) Patienten der Leichenspenden und 18 (64,3%) Patienten der Lebendspende für genau diesen Tag nachvollziehen. Er lag im Mittel bei 2,80 mg/dl (Leichenspende: 2,90 mg/dl, Lebendspende: 2,05 mg/dl). Eine Unterteilung in zwei Gruppen wurde unter und oberhalb von 2 mg/dl vorgenommen (siehe Abbildung 8). Ein signifikanter Unterschied zwischen Leichen- und Lebendspende konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,451$).

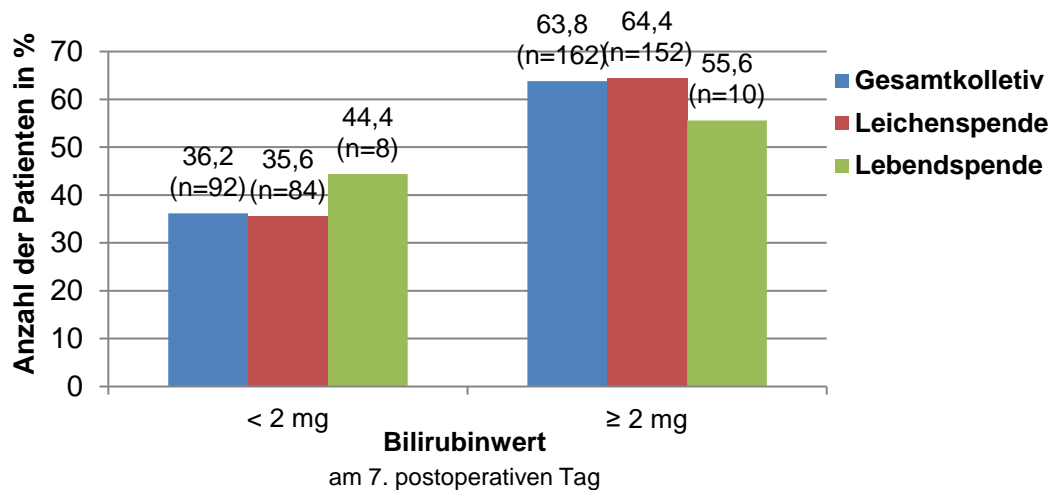


Abbildung 8: Bilirubinwert am 7. postoperativen Tag, aufgeführt für das Gesamtkollektiv und getrennt nach Leichen- und Lebendspende.

Die mittlere postoperative Verweildauer auf der Intensivstation betrug 8 Tage (Leichenspende: 8 Tage/ Lebendspende: 9 Tage). Innerhalb von 10 Tagen konnten 201 [65,0%] (Leichenspende: 186 [65,5%], Lebendspende: 15 [60,0%]) Patienten auf die Normalstation verlegt werden. Eine intensivmedizinische Betreuung von mehr als drei Wochen war bei 21 [7,4%] Patienten, die eine

Leichenspende erhalten hatten, notwendig. Bei den Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, war eine intensivmedizinische Betreuung von mehr als drei Wochen bei keinem Patienten notwendig. Die Entlassung aus der Klinik erfolgte im Mittel 28,5 Tage (Leichenspende: 28 Tage, Lebendspende: 30,50 Tage) nach der Transplantation. Eine stationäre Versorgung von mehr als sechs Wochen war bei 52 [13,6%] Patienten, die eine Leichenspende erhalten hatten und bei 6 [21,4%] Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, notwendig.

		Gesamtkollektiv		Leichenspende		Lebendspende		p
		n	%	n	%	n	%	
Postoperative	< 10 Tage	201	65,0	186	65,5	15	60,0	0,581
	≥ 10 Tage	108	35,0	98	34,5	10	40,0	
Intensivbehandlung	≤ 21 Tage	288	93,2	263	92,6	25	100	0,159
	> 21 Tage	21	6,8	21	7,4	0	0,0	

Tabelle 10: Postoperative intensivmedizinische Behandlungsdauer, aufgeführt für das Gesamtkollektiv und getrennt nach Leichen- und Lebendspende mit Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test.

3.3.7. Tumorpathologie und Klassifikation

Die explantierte Leber wurde in unserem pathologischen Institut systematisch aufgearbeitet und anhand der nachfolgenden Kriterien befundet und klassifiziert. Zunächst wurde das explantierte Organ gewogen. Das mediane Gewicht betrug 1525g (Range: 334 – 6440g). Danach erfolgte eine Beurteilung des fibrotischen Umbaus des jeweiligen Organs. Ein solcher ließ sich in 347 [93,6%] der entnommenen Organe nachweisen. Nachfolgend wurde das Organ auf Tumorausdehnung und Lokalisation hin untersucht.

Eine Zählung der Knotenanzahl wurde in allen Fällen bis zum vierten Knoten vorgenommen. Da ab dem vierten Knoten in einigen Fällen keine genaue Bestimmung der Anzahl mehr erfolgte, wurden vier und mehr Knoten als multiple Tumorknoten zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten mit 1 Tumorknoten betrug 207 [50,4%], die der mit 2 Tumorknoten 82 [20,0%], die der mit 3 Tumorknoten 49 [11,9%] und die Anzahl der Patienten mit multiplen, sprich ≥ 4 , Tumorknoten betrug 73 [17,8%]. Der Mittelwert lag bei 1,9 Knoten, wobei in die Berechnung nur die pathologischen Befunde (360 [86,7%]) mit einbezogen wurden, bei denen eine genaue Bestimmung der Anzahl der Tumorknoten vorgenommen wurde. Die alleinige Angabe „multiple Tumorknoten“ wurde nicht berücksichtigt, sodass der wahre Mittelwert wohl etwas höher liegt.

Die Bestimmung des maximalen Knotendurchmessers wurde bei > 1 Knoten anhand des größten abgrenzbaren Einzelknotens vorgenommen. Der durchschnittliche und mediane maximale Knotendurchmesser lag bei 35,4 mm bzw. 30,0 mm (Range: 2 - 190 mm). Eine Einteilung der Patienten anhand des Tumordurchmessers ist in *Abbildung 9* dargestellt.

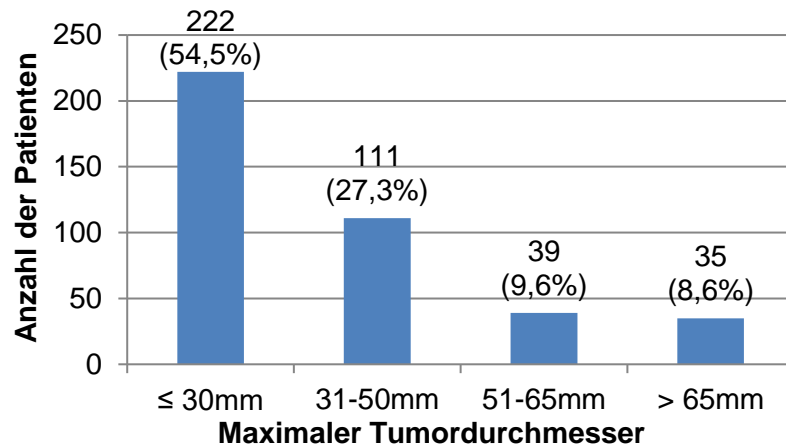


Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung entsprechend der Einteilung anhand maximalen Tumordurchmessers.

Die oben beschriebenen Parameter Tumorknotendurchmesser und Tumorknotenanzahl wurden, wie im Abschnitt „Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation“ beschrieben, zur Klassifikation anhand der Milan- und UCSF-Kriterien verwendet. Dabei konnte eine Bewertung anhand der Milan-Kriterien für 385 [92,8%] Patienten und anhand der UCSF-Kriterien für 383 [92,3%] Patienten vorgenommen werden. Der pathologische Befund der explantierten Leber ergab, dass insgesamt 234 [60,8%] Patienten die Milan-Kriterien erfüllten und sich 151 [39,2%] Patienten außerhalb dieser Kriterien befanden. Legte man die großzügigeren UCSF-Kriterien als Maßstab an, befanden sich 285 [74,4%] innerhalb und 98 [25,6%] Patienten außerhalb dieser Kriterien. Ein Vergleich von Milan- und UCSF-Kriterien zeigte, dass sich insgesamt 51 [13,3%] außerhalb der Milan-Kriterien, aber noch innerhalb der UCSF-Kriterien befanden.

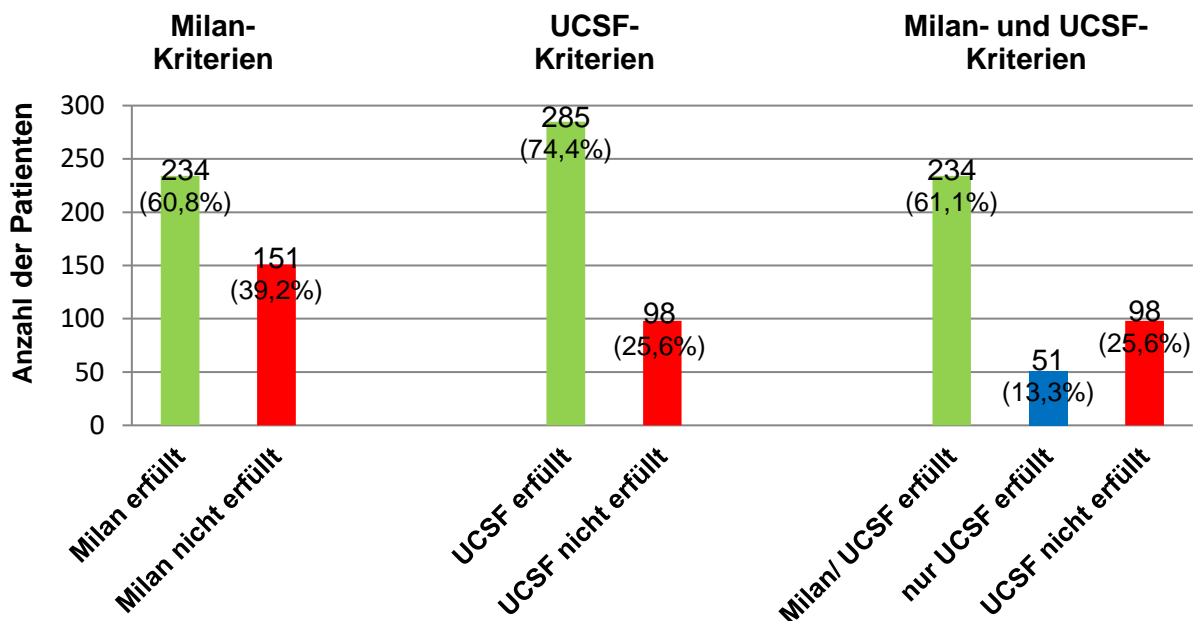


Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung entsprechend der Einteilung Milan- und UCSF-Kriterien sowie einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.

Bei 375 [90,4%] entnommenen Organen wurden Angaben über das Auftreten von Satellitenknoten gemacht. Ein Auftreten von Satellitenknoten wurde in 57 [15,2%] Fällen festgestellt. Des Weiteren wurde eine Einteilung in Bezug auf die Ausbreitung innerhalb der Leber in unilobäres und bilobäres Wachstum vorgenommen. 98 [25,7%] der explantierten Organe wiesen ein bilobäres Tumorstadium auf.

Zusätzlich wurde eine Bestimmung der Gefäßinvasion angestrebt. Diese wurde eingeteilt in eine makroskopisch sichtbare Gefäßinvasion und den nur histologisch ermöglichten Nachweis einer solchen. In 135 [33,2%] explantierten Organen konnte mikroskopisch eine Gefäßinvasion nachgewiesen werden. Von diesen 135 mikroskopischen Gefäßinvasionen waren 16 makroskopisch feststellbar, was 3,9% der nach diesem Kriterium untersuchten Organe (n = 409) entspricht.

Die Einteilung in die pTNM- und UICC- Klassifikation erfolgte nach den oben genannten Kriterien. Insgesamt lag uns in 401 [96,6%] Fällen eine pT-Stadien-Einteilung vor. Dabei wurde bei 108 [26,9%] der Tumoren der pT-Grad 1, bei 154 [38,4%] der pT-Grad 2, bei 76 [19,0%] der pT-Grad 3 und bei 59 [14,7%] der pT-Grad 4 nachgewiesen. In 4 Fällen [1,0%] wurde pTx angegeben, was auf eine neoadjuvante Therapie zurückzuführen war.

Das Grading erfolgte anhand der in *Tabelle 11* aufgeführten drei Grade nach Hamilton und Aaltonen [101]. Hierzu lagen uns für 401 [96,6%] der explantierten Organe Angaben vor. Bei unterschiedlich differenzierten Karzinomen innerhalb eines Organs wurde immer das Grading des am schlechtesten differenzierten Tumors angegeben. Das Grading der Tumoren der explantierten Organe ergab insgesamt 74 [18,2%] Explantate mit einer guten Differenzierung (G1), 237 [59,1%] mit einer mäßigen (G2) und 91 [22,7%] mit einer schlechten Differenzierung (G3).

Grad 1 (gut differenziert)	Minimale Zellatypien und minimal erhöhte Kern-Plasma-Relation, Wachstum in schmalen Trabekeln und häufig pseudoglanduläre oder azinäre Strukturen, häufig Verfettung
Grad 2 (mäßig differenziert)	Tumorzellen in 3 oder mehr Zellen breiten Trabekeln, häufig auch pseudoglanduläre Strukturen; in diesen häufig Galle oder eiweißreiche Flüssigkeit; Zytoplasma reichlich, eosinophil, Kerne rund mit deutlichen Vakuolen
Grad 3 (schlecht differenziert)	Erhöhte Kern-Plasma-Relation, häufig pleomorphe Zellen, einschließlich Riesenzellen, überwiegend solides Wachstum ohne deutliche sinusoidähnliche Räume

Tabelle 11: Differenzierungsgrade (Grading) des hepatozellulären Karzinoms[101].

Des Weiteren wurde an 353 [85,1%] entnommenen Organen eine Bestimmung des DNA-Index vorgenommen. Der Median des DNA-Index lag bei 1,3 [Mittelwert: 1,47]. Eine Gruppierung wurde unter- und oberhalb von 1,5 vorgenommen und ist der folgenden Graphik zu entnehmen.

Methoden und Patienten

Pathologische Parameter des Explantats		n	%
Zirrhose	ja	347	93,6
	nein	23	6,2
Milan-Kriterien	erfüllt	234	60,8
	nicht erfüllt	151	39,2
UCSF-Kriterien	erfüllt	285	74,4
	nicht erfüllt	98	25,6
Milan-/ UCSF-Kriterien	nur Milan erfüllt	234	61,1
	UCSF erfüllt	51	13,3
	UCSF nicht erfüllt	98	25,6
Tumoranzahl	1 Knoten	207	50,4
	Durchmesser (Mittelwert/ Median)	33,22 / 26,00 mm	
	2 Knoten	82	20,0
	Durchmesser (Mittelwert/ Median)	33,80 / 30,00 mm	
	3 Knoten	49	11,9
Tumordurchmesser	Durchmesser (Mittelwert / Median)	36,06 / 32,50 mm	
	≥ 4 Knoten	73	17,8
	Durchmesser (Mittelwert / Median)	42,78 / 35,00 mm	
Tumordurchmesser	Mittelwert / Median	35,39 / 30,00 mm	
	≤ 30 mm	222	54,5
	31 – 50 mm	111	27,3
	> 50 mm	74	18,2
Bilobäres Wachstum	ja	98	25,7
	nein	282	92,0
Satellitenknoten	ja	57	15,2
	nein	318	84,8
Gefäßinfiltration (makroskopisch)	ja	16	3,9
	nein	393	96,1
Gefäßinfiltration (mikroskopisch)	ja	135	33,2
	nein	272	66,8
Ausdehnung des Primärtumors (pT)	T1	108	26,9
	T2	154	38,4
	T3	76	19,0
	T4	59	14,7
	Tx	4	1,0
Differenzierung (Grading)	Grad 1	73	18,2
	Grad 2	237	59,1
	Grad 3	91	22,7
DNA-Index:	< 1,5	215	60,9
	≥ 1,5	138	39,1

Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung der pathologische Parameter des explantierten Organs für das Gesamtkollektiv.

Pathologische Parameter des Explantats		Leichenspende		Lebendspende		p
		n	%	n	%	
Zirrhose	ja	323	94,2	24	88,9	0,274
	nein	20	5,8	3	11,1	
Milan-Kriterien	erfüllt	220	61,5	14	51,9	0,324
	nicht erfüllt	138	38,5	13	48,1	
UCSF-Kriterien	erfüllt	268	75,3	17	63,0	0,157
	nicht erfüllt	88	24,7	10	37,0	
Milan-/ UCSF-Kriterien	nur Milan erfüllt	220	61,8	14	51,9	0,368
	UCSF erfüllt	48	13,5	3	11,1	
	UCSF nicht erfüllt	88	24,7	10	37,0	
Tumoranzahl	1 Knoten	190	49,9	17	60,7	0,714
	2 Knoten	78	20,4	4	14,3	
	3 Knoten	46	12,0	3	10,7	
	≥ 4 Knoten	69	17,8	4	14,3	
Tumordurchmesser	Mittelwert / Median	34,93 / 30,00 mm		41,57 / 30,00 mm		0,017
	≤ 30 mm	207	54,6	15	53,6	
	30,1 – 50 mm	108	28,5	3	10,7	
	> 50 mm	64	16,9	10	35,7	
Bilobäres Wachstum	ja	94	26,4	4	15,4	0,214
	nein	262	73,6	22	84,6	
Satellitenknoten	ja	54	15,5	3	11,1	0,539
	nein	294	84,5	24	88,9	
Gefäßinfiltration (makroskopisch)	ja	13	3,4	3	11,1	0,046
	nein	369	96,6	24	88,9	
Gefäßinfiltration (mikroskopisch)	ja	118	31,1	17	63	0,001
	nein	262	68,9	10	37,0	
Ausdehnung des Primärtumors (pT)	T1	104	27,7	4	15,4	0,404
	T2	146	38,7	9	34,6	
	T3	69	18,4	7	26,9	
	T4	53	14,1	6	23,1	
	Tx	4	1,1	0	0,0	
Differenzierung (Grading)	Grad 1	73	18,2	2	7,1	0,289
	Grad 2	237	59,1	19	67,9	
	Grad 3	91	22,7	7	25,0	
DNA-Index	< 1,5	215	60,9	16	61,5	0,945
	≥ 1,5	138	39,1	10	38,5	

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der pathologische Parameter des explantierten Organs getrennt für Leichen- und Lebendspende mit Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test.

3.3.8. Rezidivdiagnostik

Um ein Tumorrezidiv frühzeitig zu entdecken, wurden basisdiagnostisch in halbjährlichen Abständen die Bestimmung des Tumormarkers AFP und eine sonographische Darstellung des Transplantats durchgeführt. Bei Hinweisen auf das Vorliegen eines Rezidivs wurde in der Regel eine Computertomographie des Abdomens angeschlossen. Des Weiteren wurden in Einzelfällen auch eine Magnetresonanztomographie, eine Biopsie sowie weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines Patientenüberleben und Rezidivrate nach Lebertransplantation

Wir führten zwischen dem 19.01.1989 und dem 31.08.2012 bei 415 Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom eine primäre Lebertransplantation durch. Von diesen 415 Patienten sind bis zum Stichtag (31.08.2012) 191 [46,0%] Patienten verstorben. Der mittlere Überlebenszeitraum betrug $10,96 \pm 0,54$ Jahre (Range: 0 Tage - 22,4 Jahre). Die Überlebensraten betragen nach ½ Jahr 92,7%, nach 1 Jahr 87,9%, nach 3 Jahren 71,5%, nach 5 Jahren 62,7%, nach 7 Jahren 56,0%, nach 10 Jahren 49,1% und nach 20 Jahren 26,5%. Neben dem Patientenüberleben ist in der folgenden Tabelle das Organüberleben aufgeführt.

	½ Jahr	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre	20 Jahre
Patientenüberleben	92,7% (n = 373)	87,9% (n = 344)	71,5% (n = 247)	62,7% (n = 181)	56,0% (n = 121)	49,1% (n = 83)	26,5% (n = 9)
Organüberleben	89,0% (n = 358)	83,8% (n = 329)	67,9% (n = 236)	59,2% (n = 174)	53,3% (n = 119)	46,6% (n = 80)	23,3% (n = 7)

Tabelle 14: Gesamtes Patienten- und Organüberleben über 20 Jahre nach LTX nach Kaplan-Meier.

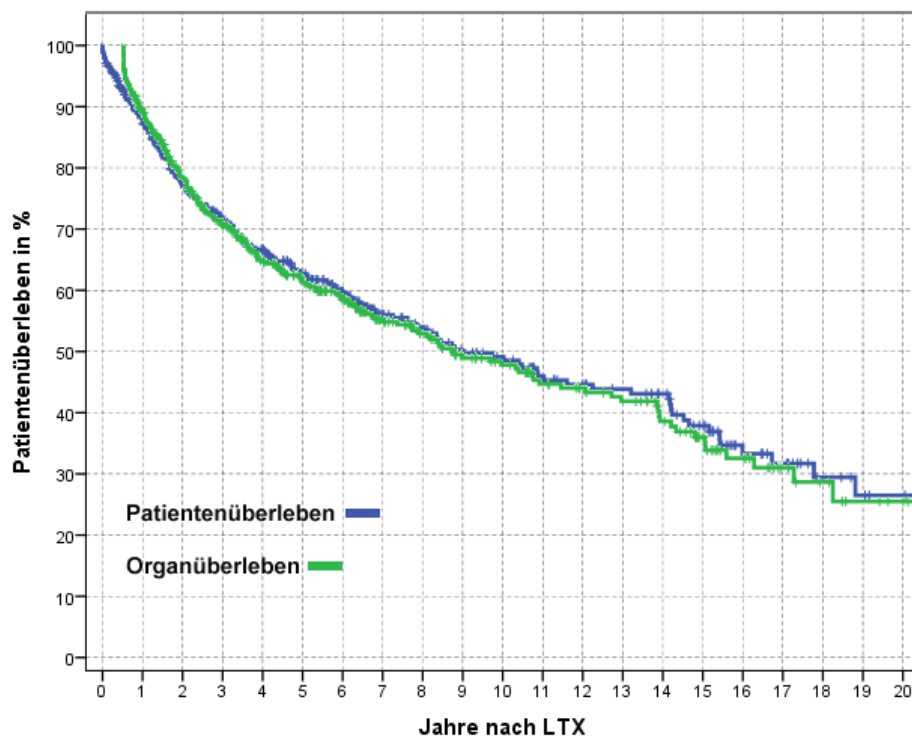


Abbildung 11: Gesamtes Patienten- und Organüberleben über 20 Jahre in % nach Kaplan-Meier.

Von den insgesamt 415 betrachteten Patienten entwickelten 84 [20,2%] Patienten ein Rezidiv. Das früheste Rezidiv trat 45 Tage, das späteste 8,8 Jahre nach der Transplantation auf. Von den 84

Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, sind alle Patienten bis zum Stichtag (31.08.2012) verstorben. Anhand des Rezidivdatums errechnete sich ein Zeitraum von im Mittel 698 ± 79 Tagen (Median: 385 Tage) zwischen der primären Transplantation und der Rezidivdiagnose. Der Zeitraum zwischen der Diagnose des Rezidivs und dem Tod betrug im Mittel 392 ± 54 Tage (Median: 236 Tage). Bei insgesamt 9 Patienten wurde die Diagnose eines Rezidivs erst post mortem gestellt. Der längste Zeitraum zwischen Rezidivdiagnose und Tod betrug 7,8 Jahre. Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, hatten ein medianes Überleben von 737 Tagen (2,0 Jahre). Die Leber, gefolgt von Lunge und Knochen, stellte die häufigste Lokalisation des Rezidivs dar (siehe Tabelle 16).

Jahr	Rezidivrate
½ Jahr	4,1% (n = 16)
1 Jahr	9,6% (n = 36)
3 Jahre	19,2% (n = 68)
5 Jahre	22,1% (n = 75)
7 Jahre	25,1% (n = 82)
10 Jahre	27,3% (n = 84)

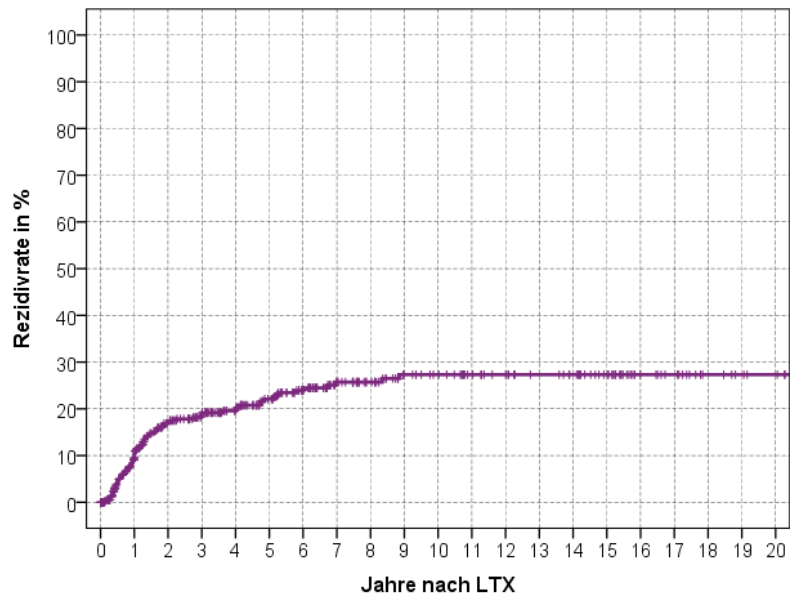
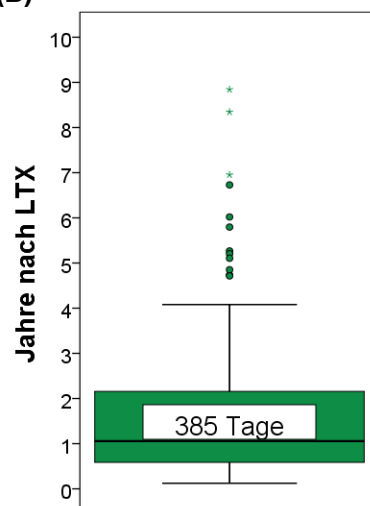


Tabelle 15, Abbildung 12: Rezidivrate nach LTX nach Kaplan-Meier.

(A)

Lokalisation	n	%
Leber	41	36,6
Lunge	30	26,8
Knochen	19	17,0
Thorax	8	7,1
Abdomen	4	3,6
Gehirn	3	2,7
Nebenniere	2	1,8
Retroperitoneum	2	1,8
Mediastinum	1	0,9
Niere	1	0,9
Milz	1	0,9

(B)



(C)

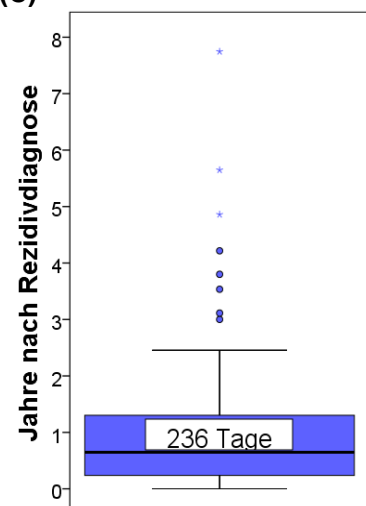


Tabelle 16, Abbildung 13, 14: (A) Darstellung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisation des Rezidivs. (B) Boxplot der Verteilung des Zeitraums zwischen LTX und Rezidivdiagnose in Jahren (sowie Angabe des Medians in Tagen). (C) Boxplot der Verteilung des Zeitraums zwischen Rezidivdiagnose und Tod in Jahren (sowie Angabe des Medians in Tagen).

4.2. Allgemeine patientenabhängige Faktoren

4.2.1. Alter

Die Überlebensanalyse des Empfängeralters anhand von drei frei gewählten Altersgruppen (< 50 Jahre; 50-59 Jahre; \geq 60 Jahre) erbrachte einen hochsignifikanten Unterschied ($p = 0,002$). Während es zwischen der Gruppe der < 50-Jährigen und der Gruppe der 50–59-Jährigen nur minimale Überlebensunterschiede gab ($p = 0,718$), zeigte sich bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation > 60 Jahre alt waren ein signifikant schlechteres Überleben (\geq 60 Jahre vs. < 50 ($p = 0,011$), \geq 60 Jahre vs. 50-59 Jahre ($p = 0,001$)). Dies zeigte sich auch bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit, welche in der Gruppe der 50-59-Jährigen mit 12,5 Jahren sogar etwas höher lag als in der Gruppe der < 50-Jährigen (11,2 Jahre). Dagegen war von den \geq 60-Jährigen schon nach 8,2 Jahren die Hälfte verstorben.

4.2.2. Geschlecht

Insgesamt wurden 76 Frauen und 339 Männer transplantiert. Betrachtet man die Überlebensraten geschlechtsgetrennt, ist über die Zeit ein zunehmend höherer Anteil an überlebenden Frauen gegenüber Männern festzustellen, der aber keine Signifikanz erreicht ($p = 0,146$). Während nach einem Jahr prozentual mehr Männer überlebten (Frauen: 86,7%, Männer 88,2%), kehrte sich dieses Verhältnis schon nach zwei Jahren um und erreichte nach 10 Jahren einen Unterschied von fast 15% (Frauen: 61,1%, Männer: 46,6%). Dies spiegelt sich auch im medianen Überleben wider, welches bei Frauen um 3 Jahre höher lag als bei Männern (Frauen: 13,3 Jahre, Männer: 10,3 Jahre).

4.2.3. Body Mass Index (BMI)

Bei der Betrachtung des potentiellen Einflussfaktors BMI erfolgte die Analyse anhand von vier Gruppen (< 25, 25-30, 30-35, >35). Alle drei in der Gruppe der < 25 enthaltenen Patienten, die ein BMI von <18,5 (Untergewicht) aufwiesen, haben bis zum Stichtag überlebt. Auch wenn die Patienten der Gruppe mit einem BMI von < 25 im Mittel am längsten überlebten (10,8 Jahre) und die Gruppe mit einem BMI > 35 das niedrigste mittlere Überleben (8,0 Jahre) aufwies, konnte weder bei der gemeinsamen Betrachtung aller drei Gruppen ($p = 0,565$), noch bei der paarweisen Betrachtung ein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt werden.

4.2.4. Wartezeit

Die Analyse der Wartezeit anhand der vier oben beschriebenen Gruppen erbrachte in der Gesamtbetrachtung keinen signifikanten Unterschied im Überleben ($p = 0,378$). Auch in der paarweisen Analyse konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Hier zeigte der Vergleich zwischen Patienten, die innerhalb von 10 Tagen transplantiert wurden und Patienten, die über 300 Tage auf ein

Spenderorgan warten mussten, den größten Unterschied ($p = 0,106$). Patienten, die innerhalb von 10 Tagen transplantiert wurden, wiesen schon nach einem halben Jahr ein um über 10% schlechteres Überleben auf als die Gruppe, die über 300 Tage wartete (<10 Tage: 83,8%, >300 Tage: 96,3%). Dieser Unterschied bestand mit kleinen Schwankungen über den gesamten betrachteten Zeitraum. Eine daraufhin durchgeführte Analyse auf den Zusammenhang von Wartezeit und MELD-Wert erbrachte einen hochsignifikanten Unterschied zugunsten höherer MELD-Werte bei Patienten, die innerhalb von 10 Tagen transplantiert wurden ($p = 0,001$). So wiesen 37% der Patienten, die innerhalb von 10 Tagen transplantiert wurden, einen MELD-Wert von > 20 auf. In der Gruppe der Patienten, die über 300 Tage auf ein Spenderorgan gewartet hatten, waren es nur 17,4%.

Eine ebenfalls durchgeführte Analyse auf den Zusammenhang von Wartezeit und Transplantationsart zeigte, dass der Anteil an Lebendspende-Transplantationen bei Empfängern, die relativ früh transplantiert wurden, signifikant höher lag ($p = 0,048$). Ein signifikanter Zusammenhang der Wartezeit mit Erfüllung bzw. Nichterfüllung der Milan- ($p = 0,381$) oder der UCSF-Kriterien ($p = 0,425$) konnte nicht festgestellt werden.

4.3. Spezielle patientenabhängige Faktoren

4.3.1. Grunderkrankung

Der Faktor zirrhotischer Umbau der Leber hatte keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p = 0,804$). Das mediane Überleben war in beiden Gruppen nahezu gleich (zirrhosischer Umbau: 8,7 Jahre, kein Umbau: 8,8 Jahre).

Die Tatsache, dass Patienten, die keinen zirrhotischen Leberumbau aufweisen, keinem standardisierten diagnostischen Verfahren unterliegen, wie es bei Patienten mit zirrhotischem Leberumbau der Fall ist (*s. o.*), erhöht möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer späten Diagnose bzw. eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnose. Ein Vergleich des Stadiums der Tumorerkrankung beider Gruppen anhand der Milan- ($p = 0,858$) und UCSF-Kriterien ($p = 0,456$), des Gratings ($p = 0,856$), der histologischen Gefäßinvasion ($p = 0,869$) und des DNA-Index ($p = 0,833$) zeigte bei keinem dieser Parameter einen signifikanten Unterschied und somit ein vergleichbares Tumorstadium.

Auch die Gesamtbetrachtung der Indikationsgruppen erbrachte bezüglich des Überlebens keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,395$). In der paarweisen Analyse zeigte lediglich die kryptogene Zirrhose gegenüber der alkoholtoxischen Zirrhose ein signifikant höheres Überleben ($p = 0,047$). Eine getrennte Analyse von Patienten mit HBV- und HCV-Infektion erbrachte ebenfalls keinen

signifikanten Unterschied ($p = 0,296$). Die größte Überlebensdifferenz mit über 10% zugunsten der Patienten mit HBV-Infektion zeigte sich nach 10 Jahren (HBV: 57,3%, HCV: 43,8%).

4.3.3. Child-Stadium und MELD-Score

Die präoperative Bewertung der Leberfunktion anhand des Child-Scores stellte kein prognostisches Kriterium dar ($p = 0,839$). Bei der Berechnung des medianen Überlebens zeigte der Child-Score C mit 7,6 Jahren zwar das niedrigste Ergebnis, doch wies der Child-Score B (10,9 Jahre) ein höheres medianes Überleben auf als der Child-Score A (8,7 Jahre).

Jahr	Patientenüberleben in %		
	Child A	Child B	Child C
½	96,5%	91,0%	91,0%
1	92,8%	84,4%	87,9%
2	75,5%	75,9%	75,1%
3	74,2%	70,7%	71,7%
5	61,3%	64,4%	62,4%
10	45,9%	52,0%	49,3%
n	85	123	67

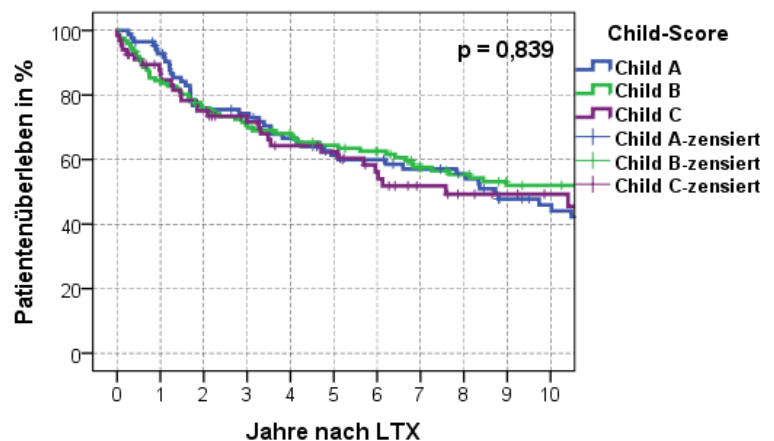


Tabelle 17, Abbildung 15: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Child-Score des Empfängers nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,839.

Die präoperative Bewertung der Leberfunktion anhand des MELD-Scores zeigte im Vergleich von vier frei gewählten Gruppen (≤ 10 , 11-20, 21-30, ≥ 30) keinen statistischen Unterschied ($p = 0,075$). Auch hier kam es erst bei deutlich erhöhten MELD-Werten zu einer Abnahme des medianen Überlebens. Ein MELD-Score von 11-20 wies ein höheres medianes Überleben auf als ein MELD-Score von ≤ 10 (≤ 10 : 10,9 Jahre, 11-20: 12,3 Jahre). Patienten, die einen MELD-Score von 21-30 aufwiesen, lebten dagegen im Mittel nur 4,2 Jahre und Patienten mit einem Wert von > 30 sogar nur 2,1 Jahre. Bei einer Unterteilung unterhalb und oberhalb eines MELD-Wertes von 20 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,015$). Nach einem halben Jahr wiesen diese beiden Gruppen noch vergleichbare Überlebenswerte auf (≤ 20 : 94,1%, > 20 : 93,9%). Doch beträgt die Differenz nach einem Jahr schon fast 10 % und nach fünf Jahren über 20%.

Jahr	Patientenüberleben in %			
	≤10	11-20	21-30	≥31
½	97,0	91,7	94,3	92,3
1	96,0	88,2	83,8	73,8
2	81,7	83,8	73,7	61,5
3	72,8	79,0	67,6	49,2
5	60,0	72,6	42,2	49,2
10	52,8	55,1	0,0	49,2
n	100	121	54	13

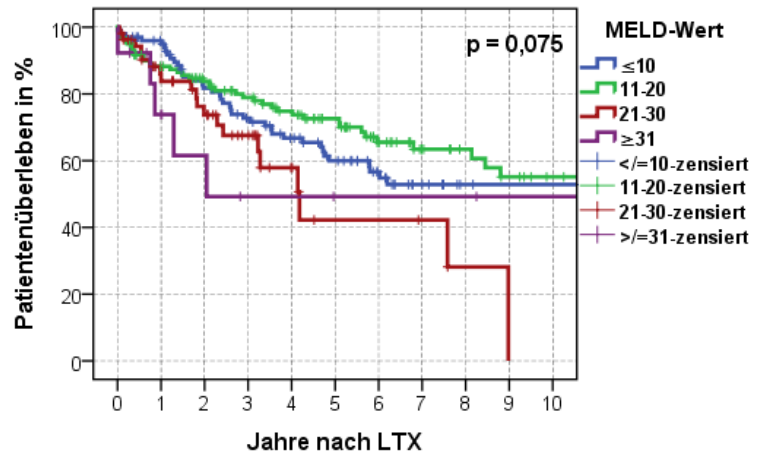


Tabelle 18, Abbildung 16: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom MELD-Wert des Empfängers anhand von 4 Gruppen (≤10, 11-20, 21-30, ≥31) nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,075.

Bei 156 [37,6%] Patienten konnte sowohl der Child- als auch der MELD-Score berechnet werden. Die vergleichende Bewertung beider Scores erwies sich als signifikant ($p < 0,01$).

4.4. Organspende und Organspender

Die Betrachtung der medianen Überlebenszeit von Leichen- (10,0 Jahre) und Lebendspende (5,8 Jahre) zeigte einen deutlichen Unterschied von über 4 Jahren, der sich aber nicht als signifikant erwies ($p = 0,105$). Dieser Unterschied verstärkte sich über die Dauer der Beobachtungszeit und wies nach 10 Jahren über 15% mehr Überlebende in der Gruppe der Leichenspende als in der Gruppe der Lebendspende auf (Leichenspende: 50,5%, Lebendspende: 34,0%). Auch die Analyse des Organüberlebens zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Leichen- und Lebendspende ($p = 0,245$).

Jahr	Patientenüberleben in %	
	Leichenspende	Lebendspende
½	93,0	89,3
1	88,1	85,6
2	77,6	70,7
3	71,8	67,0
5	63,0	59,1
10	50,5	34,0
n	387	28

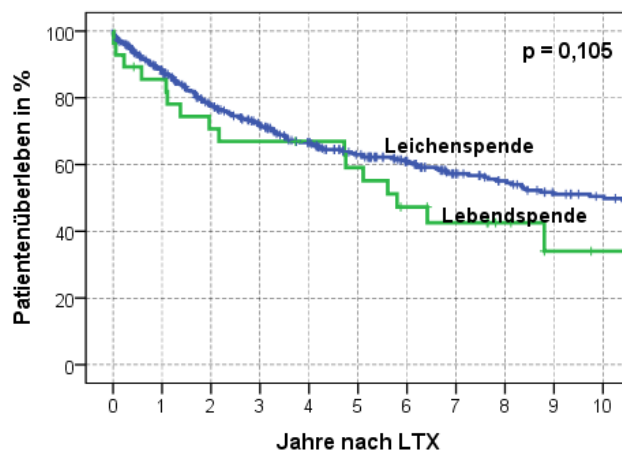


Tabelle 19, Abbildung 17: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Art der Leberspende (Leichen-/ Lebendspende) nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,105.

Von den drei Patienten, die neben einer Leber- auch eine Nierentransplantation erhielten, überlebten alle das erste Jahr. Zwei Patienten verstarben innerhalb des zweiten Jahres, der dritte innerhalb

des fünften Jahres. Daraus ergab sich ein signifikant schlechteres Abschneiden als bei alleiniger Lebertransplantation ($p = 0,024$).

Von den insgesamt 28 Lebendspende-Transplantierten erhielten 3 Patienten eine Dominospende. Alle drei Patienten überlebten mindestens 5 Jahre. Der erste verstarb im sechsten, der zweite im siebten und der dritte im neunten Jahr nach der Transplantation. Dies entsprach einer mittleren Überlebenszeit von $6,8 \pm 0,6$ Jahren, die mit der mittleren Überlebenszeit ($6,0 \pm 0,9$ Jahre) der Patienten mit Lebendspende des rechten Leberlappens vergleichbar war ($p = 0,784$).

4.4.1. Leichenspende

Das Alter der Leichenspender zeigte in der Gesamtbetrachtung bei Aufteilung in vier Gruppen (<30 ; $30-49$; $50-69$; >70) keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p = 0,096$). In der getrennten Betrachtung der einzelnen Altersgruppen erwies sich die Gruppe mit dem jüngsten Spenderalter (< 30 Jahre) mit einem medianen Überleben von 15,4 Jahren als die günstigste und die Gruppe mit dem höchsten Spenderalter (> 70 Jahre) mit einem medianen Überleben von nur 6,8 Jahren als die ungünstigste. Doch erwies sich dieser Unterschied ebenfalls als nicht signifikant ($p = 0,092$). Ein signifikanter Unterschied konnte dagegen zwischen der Gruppe der Spender, die jünger als 30 Jahre und der Gruppe der Spender, die 30 bis 49 Jahre alt waren (medianes Überleben: 8,0 Jahre), festgestellt werden ($p = 0,030$). Das mediane Überleben der Patienten, die ein Organ von einem 50-69-jährigen Spender (9,7 Jahre) erhalten hatten, lag leicht über dem der Patienten, die ein Organ eines 30-49-jährigen Spenders (8,0 Jahre) erhalten hatten ($p = 0,079$). Von den insgesamt 55 Patienten, die das Organ eines über 70-jährigen Spenders erhalten hatten, lag bei 9 Patienten als Grunderkrankung eine Hepatitis C vor. Diese 9 Patienten zeigten ein signifikant schlechteres Überleben ($p = 0,001$).

Die geschlechtsgetrennte Analyse der Leichenspender zeigte ebenfalls keinen statistischen Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p = 0,192$). Doch insbesondere innerhalb der ersten Jahre nach der Transplantation zeigten die Patienten, die ein weibliches Organ erhalten hatten, ein deutlich höheres Überleben. So lebten nach 3 Jahren noch 78,3% der Patienten, die das Organ einer Frau erhalten hatten. Zum gleichen Zeitpunkt waren es bei den Patienten mit einem männlichen Organ nur 67,9%. Dieser Unterschied verringerte sich aber im weiteren Verlauf, sodass nach 10 Jahren nur noch ein Unterschied von 1,3% bestand (weibliches Organ: 51,2%, männliches Organ: 49,9%). Der Vergleich zwischen Patienten, die das Organ eines gleichgeschlechtlichen Spenders und Patienten, die das Organ eines nicht gleichgeschlechtlichen Spenders erhielten, erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,254$).

Auch die Untersuchung der Geschlechterzuordnung erbrachte weder in der Gesamtanalyse ($p = 0,240$) noch in der paarweisen Analyse einen signifikanten Unterschied. Bei der Berechnung des medianen Überlebens erwies sich mit 22,4 Jahren die Kombination aus weiblichem Spender und weiblichem Empfänger als die günstigste. Dagegen schnitt mit 8,4 Jahren die Kombination aus männlichem Spender und männlichem Empfänger am schlechtesten ab.

Empfänger/ Spender	n	Median (Jahre)	Mittelwert (Jahre)
Frau von Frau	41	22,4	14,3
Frau von Mann	27	.	13,0
Mann von Frau	121	9,0	10,4
Mann von Mann	195	8,4	10,2

Tabelle 20: Darstellung der medianen und mittleren Überlebenszeit verschiedener Geschlechtszuordnungen von Empfänger und Spender.

Der Spender-BMI zeigte in allen drei gebildeten Gruppen eine nahezu gleiche Überlebenskurve ($p = 1,000$). Mit 14,2 Jahren zeigten die Patienten, die das Organ eines adipösen ($BMI > 30$) Spenders erhalten hatten, das höchste mediane Überleben.

Auch die Gesamtbetrachtung der Blutgruppenübereinstimmung erbrachte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,325$).

Die Ursachen des Hirntodes erwiesen sich in der Gesamtanalyse als nicht signifikanter Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p = 0,102$). Allerdings konnte in der paarweisen Analyse in einem Fall ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So lebten Patienten, die das Organ eines Spenders erhielten, der den Hirntod infolge eines Schädel-Hirn-Traumas erlitten hatte, signifikant länger ($p = 0,005$) als Patienten, die das Organ eines Spenders erhielten, dessen Hirntod aufgrund einer Subarachnoidalblutung entstanden war.

Die Tatsache, dass es während der Zeit auf der Intensivstation bei einigen Spendern zu einer Asystolie gekommen war bzw. eine Reanimation durchgeführt werden musste, hatte keinen Einfluss auf das Patienten- ($p = 0,437$) bzw. das Organüberleben ($p = 0,184$).

Die in drei Gruppen unterteilten unterschiedlichen Zeiträume der intensivmedizinischen Behandlung (<3 Tage; 3-10 Tage; >10 Tage) der Spender zeigten in der Gesamtanalyse weder im Empfängerüberleben ($p = 0,085$) noch im Organüberleben ($p = 0,244$) einen signifikanten Unterschied. Allerdings wiesen in der paarweisen Analyse die Patienten ein signifikant höheres Überleben auf, die das Organ eines Spenders erhalten hatten, der länger als 10 Tage auf der Intensivstation gelegen hatte (>10 Tage vs. < 3 Tage: $p = 0,037$, > 10 Tage vs. 3-10 Tage: $p = 0,027$).

Die unterschiedlichen Wartezeiten (< 10 Tage; 10-99 Tage; 100-300 Tage; >300 Tage) zeigten weder in der Gesamtanalyse ($p = 0,662$) noch in der paarweisen Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten, die eine Leichenspende erhalten hatten.

4.4.1.1. Beschleunigtes Verfahren (Zentrumsangebot)

Von den insgesamt 387 Leichenspenden erfolgten 115 auf der Grundlage eines beschleunigten Verfahrens. Die Patienten, die auf dieser Grundlage ein Organ erhielten, zeigten in der statistischen Betrachtung ein der normalen Organvergabe vergleichbares Überleben ($p = 0,678$).

4.4.2. Lebendspende

Die Untersuchung eines potentiellen Einflusses des Spenderalters auf das Empfängerüberleben erfolgte aufgrund der geringeren Anzahl an Patienten bei den Lebendspendern nur anhand von zwei Altersgruppen (< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Empfänger, die das Organ eines Spenders erhalten hatten, der jünger als 40 Jahre alt war ($p = 0,029$). Diese Patienten wiesen ein medianes Überleben von 8,8 Jahren auf. Bei den Patienten, die das Organ eines Spenders erhalten hatten, der älter als 40 Jahre alt war, lag das mediane Überleben nur bei 4,7 Jahren.

Im Gegensatz zur Leichenspende zeigte sich bei der geschlechtsgetrennten Analyse der Lebendspender trotz eines viel geringeren Patientenkollektivs ($n = 28$) ein signifikanter Unterschied des Empfängerüberlebens ($p = 0,045$). Anders als bei der Leichenspende erwies sich bei der Lebendspende ein männlicher Spender als potentiell günstiger als ein weiblicher Spender. So wiesen Patienten, die ein männliches Organ erhalten hatten, eine mediane Überlebenszeit von 10,9 Jahren auf. Bei einem weiblichen Spenderorgan waren es dagegen nur 4,7 Jahre.

Die Geschlechtsübereinstimmung hatte, ebenso wie bei der Leichenspende, keinen signifikanten Einfluss auf das Empfängerüberleben ($p = 0,566$). Auch die spezifische Geschlechtszuordnung konnte weder in der Gesamtanalyse ($p = 0,427$) noch in der paarweisen Analyse einen statistischen Einfluss nachweisen.

Wie bei der Leichenspende konnte auch bei der Lebendspende kein statistischer Einfluss des BMI des Spenders (< 25 ; ≥ 25) auf das Empfängerüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,907$).

Das kumulative Überleben von Patienten, die ein Spenderorgan mit einer identischen Blutgruppe erhalten hatten, wies keinen statistischen Unterschied zu den Patienten auf, die ein Organ mit kompatibler Blutgruppe erhalten hatten ($p = 0,728$).

Auch bei der Wartezeit konnte weder in der Gesamtanalyse noch in der paarweisen Analyse ein signifikanter Unterschied berechnet werden ($0,202$).

4.5. Operative Daten

4.5.1. Gallengangsanastomose

Eine vergleichende statistische Überlebensanalyse der verschiedenen Gallengangsanastomosen erfolgte aufgrund der geringen Anzahl der anderen Anastomoseverfahren („End-zu-Seit“-Anastomose: $n = 5$, Endlosedrainage: $n = 1$) nur für die „Seit-zu-Seit“-Anastomose ($n = 367$) und die „End-zu-End“-Anastomose ($n = 19$). Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Empfängerüberleben zugunsten der „Seit-zu-Seit“-Anastomose nach Neuhaus et al. ($p = 0,035$), nicht jedoch im Organüberleben ($p = 0,101$). Der Unterschied im Empfängerüberleben bestand über die gesamte Beobachtungszeit und zeigte seine deutlichste Ausprägung mit über 15% nach 10 Jahren („Seit-zu-Seit“-Anastomose: 50,2%, „End-zu-End“-Anastomose: 31,5%). Das mediane Überleben der Patienten, bei denen eine „Seit-zu-Seit“-Anastomose möglich war, lag bei 10,0 Jahren. Bei Patienten mit einer „End-zu-End“-Anastomose lag es dagegen nur bei 5,6 Jahren. Von den fünf Patienten, die eine „End-zu-Seit“-Anastomose erhalten hatten, sind zwei innerhalb des ersten Jahres verstorben. Drei Patienten haben bis zum Stichtag überlebt. Ein Patient, der mit einer Endlosedrainage versorgt wurde, hat ebenfalls bis zum Stichtag überlebt.

4.5.2. Kalte und warme Ischämiezeit

Die Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit erfolgte getrennt für Leichen- und Lebendspende. Bei der Leichenspende zeigten die beiden Gruppen mit unterschiedlichen kalten Ischämiezeiten ($< 12\text{h}$; $\geq 12\text{h}$) keinen signifikanten Unterschied im kumulativen Patientenüberleben ($p = 0,222$) und Organüberleben ($p = 0,295$). Bei der Berechnung des medianen Überlebens wiesen Patienten mit einer kalten Ischämiezeit von unter 12 Stunden ein über 3 Jahre längeres Überleben auf, als Patienten mit einer kalten Ischämiezeit von über 12 Stunden ($< 12\text{h}$: 11,6 Jahre, $\geq 12\text{h}$: 7,8 Jahre).

Bei der Lebendspende konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit unterschiedlichen kalten Ischämiezeiten ($< 90\text{ min}$; $\geq 90\text{ min}$) im kumulativen Patientenüberleben ($p = 0,197$) oder Organüberleben festgestellt werden ($p = 0,197$). Auch die warme Ischämiezeit zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben ($p = 0,325$).

4.5.4. Operationsdauer

Bei der Betrachtung der Operationsdauer wies zwar zu Beginn der Nachbeobachtungszeit eine kürzere Operationsdauer ein höheres Patientenüberleben auf. So lebten nach einem Jahr in der Gruppe der Patienten, deren OP kürzer als sechs Stunden gedauert hatte, noch 90,4%. In der Gruppe der Patienten, deren OP länger als sechs Stunden dauerte, waren es dagegen zum gleichen

Zeitpunkt nur 82,5%. Allerdings kehrte sich dieses Verhältnis nach drei Jahren um und zeigte nach 10 Jahren bei den Patienten mit der längeren Operationsdauer einen um über 6% höheren Anteil an Überlebenden (< 6h: 47,7%, ≥ 6h: 54,1%). Die Analyse nach Kaplan-Meier ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,866$).

4.5.5. Intraoperativer Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma

Bei der kumulativen Gesamtüberlebensanalyse wiesen Patienten, die intraoperativ einen erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EKs) hatten, eine signifikant erhöhte Sterblichkeit auf ($p = 0,003$). Dies zeigte sich nicht nur in der Gesamtanalyse, sondern auch jeweils in der paarweisen Analyse. So zeigten Patienten, die keine EKs erhalten hatten gegenüber Patienten, die 1-10 EKs erhalten hatten, ein signifikant höheres Überleben ($p = 0,017$). Und Patienten, die 1-10 EKs erhalten hatten, lebten signifikant länger als Patienten, die mehr als 10 EKs erhalten hatten ($p = 0,039$). Schon zu Beginn der Beobachtungszeit waren deutliche Unterschiede festzustellen. So haben alle 76 Patienten, die keine EKs erhalten hatten, die ersten drei Monate überlebt. Zum selben Zeitpunkt waren von den 278 Patienten, die 1-10 EKs erhalten hatten, schon 9 [3,2%] Patienten und von 50 Patienten, die mehr als 10 EKs erhalten hatten, sogar 6 [11,2%] Patienten verstorben. Das mediane Überleben betrug bei Patienten ohne intraoperative Gabe von EKs 15,4 Jahre, bei 1-10 EKs 8,3 Jahre und bei mehr als 10 EKs 5,7 Jahre.

Im Gegensatz zu der Anzahl an verbrauchten Erythrozytenkonzentraten konnte für die Anzahl an intraoperativ verbrauchtem gefrorenem Frischplasma (FFP) in der Gesamtbetrachtung kein statistischer Zusammenhang zum Patienten- ($p = 0,215$) oder Organüberleben ($p = 0,194$) hergestellt werden. Auch in der paarweisen Analyse konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (<10 FFPs vs. 10-20 FFPs: $p = 0,079$, <10 FFPs vs. >20 FFPs: $p = 0,776$, 10-20 FFPs vs. >20: $p = 0,324$). Bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit zeigte die Gruppe, die intraoperativ am wenigsten FFPs benötigte, mit 10,8 Jahren das längste Überleben.

Da in der Regel bei einem erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten auch ein erhöhter Bedarf an gefrorenem Frischplasma besteht, sich dies aber nicht eindeutig aus der unterschiedlichen Ausprägung des Einflusses beider Produkte auf das Patientenüberleben widerspiegelte, untersuchten wir dies separat. Hierbei zeigte sich im Chi-Quadrat-Test ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$).

4.5.6. Intraoperative Bewertung der Organfunktion anhand der Galleproduktion

Die intraoperative Bewertung der Organfunktion anhand einer schon intraoperativ einsetzenden Galleproduktion erwies sich in der Analyse nach Kaplan-Meier als hoch signifikanter Faktor auf das Patienten- ($p = 0,002$) und Organüberleben ($p = 0,001$). Bereits nach drei Monaten zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die bereits intraoperativ eine Galleproduktion aufwiesen, eine um 10% erhöhte Überlebensrate (Galleproduktion: 97,6%, keine Galleproduktion: 87,5%). Dieser Unterschied vergrößerte sich noch in der weiteren Beobachtungszeit auf über 20% nach zehn Jahren (Galleproduktion: 52,7%, keine Galleproduktion: 29,2%). Das mediane Überleben der Patienten mit intraoperativer Galleproduktion lag bei 10,8 Jahren. Die Patienten, die keine Galleproduktion intraoperativ aufwiesen, lebten dagegen im Mittel nur 6,1 Jahre.

4.6. Postoperative Daten

Postoperativ erfolgte die Einschätzung der Organfunktion unter anderem anhand der Bilirubin-Konzentration im Blut. Die Bilirubin-Konzentration am 7. postoperativen Tag als Einflussfaktor auf das kumulative Patientenüberleben lag knapp außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,054$). Das mediane Patientenüberleben lag bei Patienten mit einem Bilirubin-Wert von unter 2 mg/dl über 5 Jahre über dem der Patienten, die einen Bilirubin-Wert von über 2 mg/dl aufwiesen (< 2 mg/dl: 14,2 Jahre, ≥ 2 mg/dl: 8,3 Jahre).

Die Verweildauer auf der Intensivstation erbrachte bei der Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan Meier bei einer Unterteilung der Patienten in mehr oder weniger als 10 Tagen Verweildauer (mediane Verweildauer auf der Intensivstation: 8 Tage) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,731$). Führte man dieselbe Analyse dagegen für mehr oder weniger als 21 Tage Verweildauer durch, zeigte sich eine signifikante erhöhte Sterblichkeit bei den Patienten ($n = 21$), die eine Verweildauer von über 21 Tagen hatten ($p = 0,004$). Diese Patienten wiesen ein medianes Überleben von nur 1,3 Jahren auf (< 21 Tage: 11,0 Jahre).

Eine ebenfalls durchgeführte Analyse der Krankenhausaufenthaltsdauer (≤ 49 Tage; > 49 Tage) erbrachte einen knapp außerhalb des Signifikanzniveaus gelegenen Unterschied ($p = 0,057$).

4.7. Multivariate Analyse der perioperativen Einflussfaktoren

Alle operativen und postoperativen Faktoren, die einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) oder einen statistischen Trend ($p < 0,10$) aufwiesen, wurden unter Verwendung der Cox-Regression multivariat analysiert. Für diese Analyse standen uns 142 [34,2%] Patienten des gesamten Kollektivs ($n = 415$) zur Verfügung. In der multivariaten Analyse erwiesen sich weiterhin die Faktoren Gallengangs Anastomose ($p = 0,004$) und intraoperative Galleproduktion ($p = 0,026$) als signifikant.

Dagegen erreichten die Faktoren intraoperativer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, Bilirubin-Konzentration (am 7. postoperativen Tag) und Intensivzeit-Zeit in der multivariaten Analyse keine Signifikanz.

	HR (95% CI)	Univariat	Multivariat
Gallengangsanastomose	1,25 (1,07-1,46)	0,035	0,004
Intraop. Erythrozytenkonzentrate	1,42 (0,87-2,32)	0,003	0,160
Intraop. Galleproduktion	2,07 (1,09-3,94)	0,002	0,026
Bilirubin-Konzentration (7.postOP Tag)	1,32 (0,75-2,32)	0,054	0,343
Intensivzeit-Verweildauer	1,63 (0,75-3,55)	0,004	0,220

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression) sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der perioperativen Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben.

4.8. Einflussfaktoren der Tumorpathologie

4.8.1. Anzahl der Tumorknoten

Die Untersuchung der Anzahl der Tumorknoten (1 Knoten, 2 Knoten, 3 Knoten, ≥ 4 Knoten) nach Kaplan Meier erbrachte in der Gesamtanalyse einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens ($p < 0,001$). Es zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen Patienten mit 1 zu Patienten mit 2 Tumorknoten und zwischen Patienten mit 3 zu Patienten mit 4 oder mehr Tumorknoten. Auf der anderen Seite zeigte sich ein umso deutlicherer Unterschied zwischen Patienten, die 1 bis 2 Knoten aufwiesen, zu denen, die ≥ 3 aufwiesen. Die daraufhin durchgeführte paarweise Analyse unterstrich dies. So zeigten in dieser die Paare 1 Knoten vs. 3 Knoten ($p = 0,001$), 1 Knoten vs. ≥ 4 Knoten ($p < 0,001$), 2 Knoten vs. 3 Knoten ($p = 0,008$), 2 Knoten vs. ≥ 4 Knoten ($p < 0,001$) einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens. Dagegen war der Unterschied in der paarweisen Analyse zwischen einem und zwei Tumorknoten ($p = 0,908$) und zwischen 3 und ≥ 4 Knoten ($p = 0,646$) nur sehr gering ausgeprägt. Auch das mediane Überleben spiegelte diese Unterschiede wider (*siehe Tabelle 24*).

Führte man die Analyse getrennt für Patienten durch, die entweder nur einen Knoten oder mehr als einen Knoten aufwiesen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$). Das mediane Überleben lag hier bei einem Knoten bei 14,2 Jahren und bei mehr als einem Tumorknoten bei 7,3 Jahren.

Ergebnisse

Jahr	Patientenüberleben in %			
	1 Knoten	2 Knoten	3 Knoten	≥4 Knoten
½	94,2	92,6	87,6	91,6
1	89,7	88,8	85,5	82,8
2	83,8	78,3	67,2	63,5
3	78,3	78,3	55,2	55,8
5	70,5	73,4	45,2	41,9
10	60,5	53,7	25,7	28,4
n	207	82	49	73

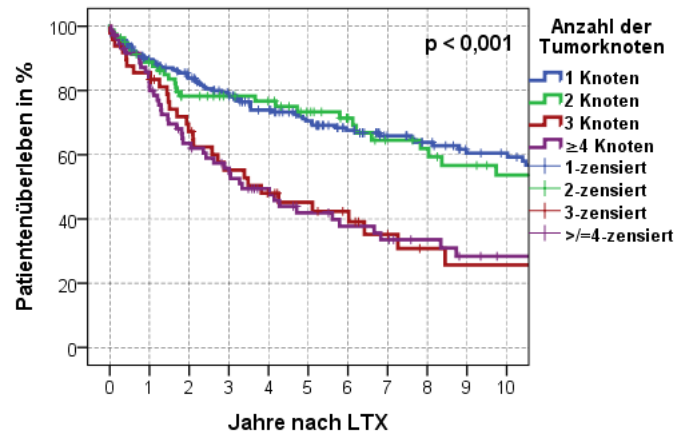


Tabelle 22, Abbildung 18: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Anzahl an Tumorknoten nach Kaplan-Meier. Log Rank: <0,001.

Log Rank Test	1 Knoten	2 Knoten	3 Knoten	4 Knoten
1 Knoten		0,908	0,001	0,001
2 Knoten	0,908		0,008	0,001
3 Knoten	0,001	0,008		0,646
4 Knoten	< 0,001	< 0,001	0,646	

Tabelle 23: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) des Einflusses der Anzahl der Tumorknoten auf das Patientenüberleben.

Überleben	Jahre			
	1 Knoten	2 Knoten	3 Knoten	≥4 Knoten
Mittelwert	12,227	12,364	7,260	6,499
Median	14,158	15,157	3,817	3,335

Tabelle 24: Darstellung des mittleren und medianen Patientenüberlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten.

Auch die Gesamtanalyse des Rezidivauftritts zeigte eine hochsignifikante Abhängigkeit bezüglich der Anzahl der Tumorknoten ($p < 0,001$). In der paarweisen Analyse des Rezidivauftritts zeigte sich ebenfalls der deutlichste, wenn auch nicht signifikante Unterschied zur nächst höheren Anzahl an Tumorknoten zwischen Patienten mit 2 zu Patienten mit 3 Tumorknoten ($p = 0,054$). Bei der paarweisen Analyse der Rezidivrate war, im Gegensatz zur Überlebensanalyse, ein deutlicherer Unterschied zwischen Patienten mit 1 zu Patienten mit 2 Tumorknoten zu erkennen, auch wenn dieser ebenfalls nicht signifikant war ($p = 0,167$).

Jahr	Rezidivrate in %			
	1 Knoten	2 Knoten	3 Knoten	≥4 Knoten
1/2	2,0	5,1	6,7	6,3
1	4,2	11,8	13,7	19,1
2	9,4	16,1	30,5	33,1
3	11,3	16,1	30,5	39,2
5	12,9	20,1	34,0	44,7
10	16,3	22,4	42,9	55,2
n	207	82	49	73

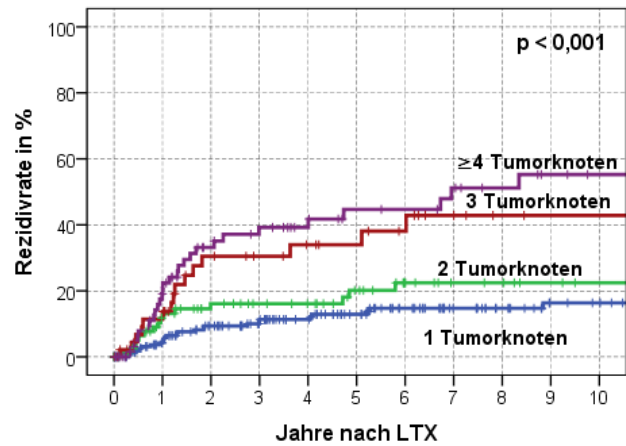


Tabelle 25, Abbildung 19: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Anzahl an Tumorknoten nach Kaplan-Meier. Log Rank: <math>< 0,001</math>.

Log Rank Test	1 Knoten	2 Knoten	3 Knoten	4 Knoten
1 Knoten		0,167	< 0,001	< 0,001
2 Knoten	0,167		0,054	0,002
3 Knoten	< 0,001	0,054		0,424
4 Knoten	< 0,001	0,002	0,424	

Tabelle 26: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) des Einflusses der Anzahl der Tumorknoten auf die Rezidivrate.

4.8.2. Tumordurchmesser

Auch die Gesamtanalyse des maximalen Tumordurchmessers erwies sich als hochsignifikanter Einflussfaktor bezüglich des Patientenüberlebens ($p < 0,001$). In der paarweisen Analyse zeigte sich der deutlichste Unterschied zu der Gruppe mit dem nächstgrößeren Tumordurchmesser zwischen Patienten, die einen maximalen Tumordurchmesser von ≤ 30 mm aufwiesen zu Patienten, deren Tumordurchmesser in einem Bereich von 31 bis 50 mm lag ($p = 0,009$). Ebenfalls einen deutlichen, aber nicht mehr signifikanten Unterschied gab es zwischen Patienten mit einem Tumor im Bereich von 31 bis 50 mm und den Patienten, deren Tumordurchmesser zwischen 51 und 65 mm lag ($p = 0,088$). Die beiden Gruppen mit den größten maximalen Tumordurchmessern (51-65 mm; > 65 mm) zeigten dagegen in der paarweisen Analyse ein nur geringfügig unterschiedliches kumulatives Überleben ($p = 0,550$). Bei der Berechnung des medianen Überlebens wies dabei die Gruppe mit dem größeren Tumordurchmesser (> 65 mm) mit 4,1 Jahren sogar ein leicht erhöhtes Überleben auf (51-65 mm: 3,3 Jahre).

Ergebnisse

Jahr	Patientenüberleben in %			
	≤30 mm	31-50 mm	51-65 mm	>65 mm
½	93,2	91,8	89,7	94,2
1	90,9	85,1	79,4	85,3
2	83,7	68,8	67,8	66,7
3	80,6	64,4	52,6	54,0
5	73,1	54,5	39,5	47,3
10	56,7	46,9	32,9	33,4
n	222	111	39	35

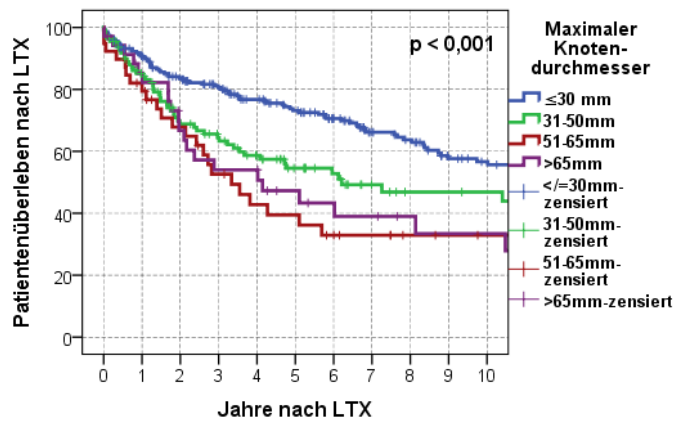


Tabelle 27, Abbildung 20: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom maximalen im Explantat bestimmten Knotendurchmesser nach Kaplan-Meier. Log Rank: <0,001.

Log Rank Test	≤ 30 mm	31-50 mm	51-65 mm	> 65 mm
≤ 30 mm		0,009	0,001	0,003
31-50 mm	0,009		0,088	0,346
51-65 mm	0,001	0,088		0,550
> 65 mm	0,003	0,346	0,550	

Tabelle 28: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) des Einflusses des maximalen Knotendurchmessers auf das Patientenüberleben.

Überleben	Jahre			
	≤30 mm	31-50 mm	51-65 mm	>65 mm
Mittelwert	12,045	10,156	6,143	7,432
Median	13,205	6,210	3,335	4,142

Tabelle 29: Darstellung des mittleren und medianen Patientenüberlebens in Abhängigkeit vom maximalen Knotendurchmesser.

Die Gesamtanalyse der Rezidivrate in Abhängigkeit vom maximalen Knotendurchmesser zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Auch bei der paarweisen Analyse identifizierten wir den größten Unterschied in der Rezidivrate zwischen Patienten mit einem maximalen Knotendurchmesser von ≤ 30 mm zu Patienten mit einem Knotendurchmesser zwischen 31 und 50 mm ($p = 0,002$). Fast die Hälfte der Patienten, die einen Tumor mit einem Durchmesser von über 65 mm aufwiesen, hatte nach gut 6 Jahren ein Rezidiv entwickelt. Bei einem maximalen Tumordurchmesser von unter 30 mm waren es zum gleichen Zeitpunkt nur 15,4%.

Jahr	Rezidivrate in %			
	≤30 mm	31-50 mm	51-65 mm	>65 mm
1/2	1,4	6,9	11,4	6,2
1	4,9	15,2	17,3	15,7
2	9,7	23,5	24,1	38,4
3	10,9	25,8	36,7	38,4
5	13,0	30,1	41,6	38,4
10	18,6	34,2	41,6	49,2
n	222	111	39	35

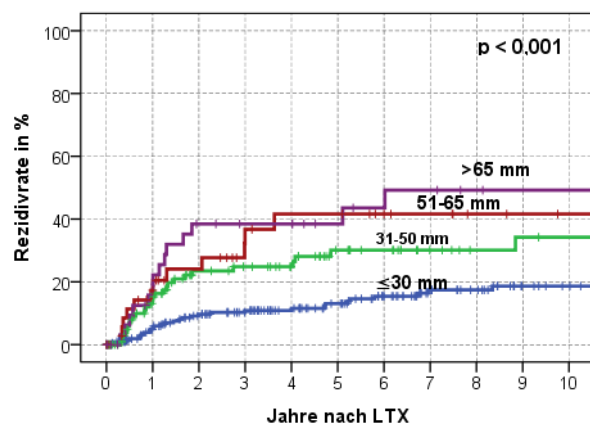


Tabelle 30, Abbildung 21: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom maximalen im Explantat bestimmten Knotendurchmesser nach Kaplan-Meier. Log Rank: <0,001.

Log Rank Test	≤ 30 mm	31-50 mm	51-65 mm	> 65 mm
≤ 30 mm		0,002	<0,001	<0,001
31-50 mm	0,002		0,326	0,131
51-65 mm	<0,001	0,326		0,663
> 65 mm	<0,001	0,131	0,663	

Tabelle 31: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) des Einflusses des maximalen Knotendurchmessers auf die Rezidivrate.

4.8.3. Zusammenhang von Anzahl der Tumorknoten und maximalem Knotendurchmesser

Um einen möglichen Zusammenhang von Anzahl der Tumorknoten und maximalem Tumordurchmesser des größten Einzelknotens zu erkennen, überprüften wir mittels der bivariaten Korrelationsanalyse nach Pearson, ob eine erhöhte Anzahl an Tumorknoten mit einem größeren Tumordurchmesser des größten Einzelknotens einhergeht (bzw. umgekehrt). Es zeigte sich ein zunehmender Tumordurchmesser bei höherer Anzahl an Knoten, der sich in diesem Test als signifikant erwies ($p = 0,006$).

Zusätzlich führten wir eine Überlebensanalyse nach Kaplan Meier für die maximalen Tumordurchmesser getrennt für die jeweilige Anzahl an Tumorknoten durch. Hierbei zeigte sich in der schichtweisen Gesamtanalyse nur bei einem singulären Tumorknoten ein signifikanter Einfluss des maximalen Tumordurchmessers ($p < 0,001$). Bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit fiel auf, dass lediglich Patienten mit 1 Tumorknoten mit einem maximalen Durchmesser von 50 mm (17,8 Jahre) und Patienten mit 2 Tumorknoten mit einem maximalen Durchmesser des größeren Knotens von 30 mm (15,2 Jahre) ein medianes Überleben über dem medianen Gesamtüberleben von 9,0 Jahren aufwiesen (Berechnung für 2 Knoten/ 51-65 mm und 2 Knoten/ >65 mm statistisch nicht möglich). Zur genaueren Betrachtung der in den Milan- und UCSF-Kriterien enthaltenen Grenzwerte führten wir eine paarweise Analyse jeder Schicht (Anzahl der Tumorknoten) durch. Hierbei fiel auf, dass es bei Patienten mit einem singulären Tumorknoten einen signifikanten Unterschied machte, ob der Knoten einen maximalen Durchmesser von 31-50 mm oder 51-65 mm hatte ($p = 0,003$). Dagegen machte es nur einen geringen Unterschied, ob der Knoten einen Durchmesser von 51-65 mm oder > 65 mm hatte ($p = 0,464$). Bei der paarweisen Analyse von 3 Tumorknoten konnte nur bei Patienten mit einem maximalen Knotendurchmesser von ≤ 30 mm und Patienten mit einem Tumordurchmesser von 31-50 mm ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,028$). Alle weiteren paarweisen Berechnungen mit drei Tumorknoten zeigten einen sehr geringen Unterschied zum nächst größeren Tumorknoten (31-50 mm vs. 51-65 mm ($p = 0,729$), 51-65 mm vs. > 65 mm ($p = 0,865$)).

Ergebnisse

Für das Gesamtüberleben als prognostisch günstigste Grenzwerte identifizierten wir anhand der schichtweisen Berechnung einen singulären Tumorknoten mit einem maximalen Durchmesser von 50 mm sowie jegliche Anzahl an Tumorknoten mit einem maximalen Durchmesser von 30 mm.

Anzahl der Tumorknoten	Knoten-durchmesser	Anzahl an Patienten	Verstorbene Patienten		Überleben (Jahre)		Log Rank* (Mantel-Cox) Sig.
			N	Prozent	Mittelwert	Median	
1 Knoten	≤30mm	122	40	32,8%	13,5	17,8	,000
	31-50mm	45	17	37,8%	12,3	14,2	
	51-65mm	19	13	68,4%	6,1	3,5	
	>65mm	17	9	52,9%	7,3	8,1	
	Gesamt	203	79	38,9%	12,2	14,2	
2 Knoten	≤30mm	46	19	41,3%	11,3	15,2	,655
	31-50mm	27	12	44,4%	11,6	6,2	
	51-65mm	5	1	20,0%	4,9	.	
	>65mm	4	1	25,0%	15,6	.	
	Gesamt	82	33	40,2%	12,4	15,2	
3 Knoten	≤30mm	24	11	45,8%	10,1	8,4	,115
	31-50mm	14	10	71,4%	3,2	1,9	
	51-65mm	6	4	66,7%	3,3	2,7	
	>65mm	4	4	100,0%	4,0	2,9	
	Gesamt	48	29	60,4%	7,2	3,8	
≥4 Knoten	≤30mm	29	19	65,5%	7,2	6,7	,552
	31-50mm	25	15	60,0%	6,9	2,4	
	51-65mm	8	5	62,5%	4,7	3,3	
	>65mm	10	8	80,0%	4,8	1,7	
	Gesamt	72	47	65,3%	6,5	3,3	
Gesamt		405	188	46,4%	11,0	9,0	

Tabelle 32: Darstellung der schichtweisen Berechnung des mittleren und medianen Überlebens verschiedener Knotendurchmesser für unterschiedliche Anzahlen von Knoten nach Kaplan-Meier. Signifikanzprüfung mittels Log Rank Test für unterschiedlich Knotendurchmesser innerhalb einer Schicht (Anzahl der Tumorknoten).

Anzahl der Tumorknoten	Knoten-durchmesser	≤30mm	31-50mm	51-65mm	>65mm
		Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
1 Knoten	≤30mm		,353	,000	,024
	31-50mm	,353		,003	,138
	51-65mm	,000	,003		,464
	>65mm	,024	,138	,464	
2 Knoten	≤30mm		,432	,949	,347
	31-50mm	,432		,563	,396
	51-65mm	,949	,563		,919
	>65mm	,347	,396	,919	
3 Knoten	≤30mm		,028	,177	,141
	31-50mm	,028		,729	,907
	51-65mm	,177	,729		,865
	>65mm	,141	,907	,865	
≥4 Knoten	≤30mm		,269	,585	,218
	31-50mm	,269		,998	,447
	51-65mm	,585	,998		,582
	>65mm	,218	,447	,582	

Tabelle 33: Darstellung der paarweisen Analyse des Einflusses des max. Tumordurchmessers auf signifikante Überlebensunterschiede für unterschiedliche Schichten (Anzahl der Tumorknoten) mittels des Log Rank Tests. Grau hinterlegt sind signifikante Unterschiede zum nächst größeren Tumordurchmesser.

4.8.4. Milan-Kriterien

Die Milan-Kriterien erwiesen sich in der Analyse des gesamten Patientenkollektivs als hochsignifikanter Einflussfaktor auf das Patienten- ($p < 0,001$) und Organüberleben ($p < 0,001$). Trotz der wesentlich geringeren Anzahl an Patienten ($n = 151$), die die Milan-Kriterien nicht erfüllten, verstarben in dieser Gruppe mehr Patienten ($n = 89$ [58,9%]) als in der Gruppe, die die Milan-Kriterien erfüllte ($n = 85/234$ [36,3%]). Das mediane Patientenüberleben lag bei Erfüllung der Milan-Kriterien 10 Jahre über dem der Patienten, die sie nicht erfüllten (Milan erfüllt: 14,7 Jahre, Milan nicht erfüllt: 4,7 Jahre). Besonders auffällig war die hohe Sterblichkeitsrate innerhalb des zweiten postoperativen Jahres in der Gruppe der Patienten, die die Milan-Kriterien nicht erfüllten. In diesem Zeitraum verstarben in dieser Gruppe 25 Patienten. In der Gruppe der Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten, waren es dagegen nur 13 Patienten (*siehe Abbildung 23*).

Jahr	Patientenüberleben in %	
	Milan erfüllt	Milan nicht erfüllt
½	93,5	94,0
1	90,9	83,7
2	84,8	64,7
3	82,8	57,6
5	75,0	48,2
10	62,2	32,8
n	234	151

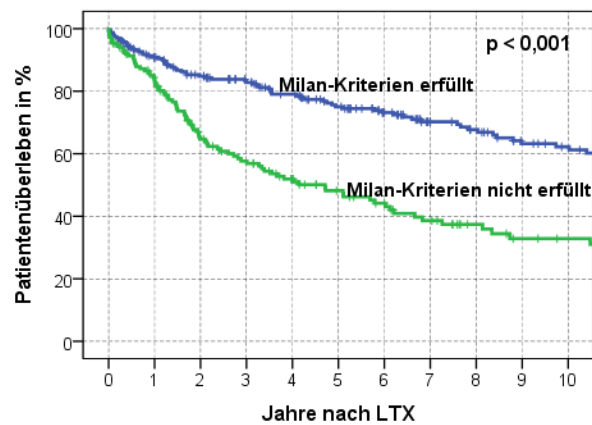


Tabelle 34, Abbildung 22: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung der Milan-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $<0,001$.

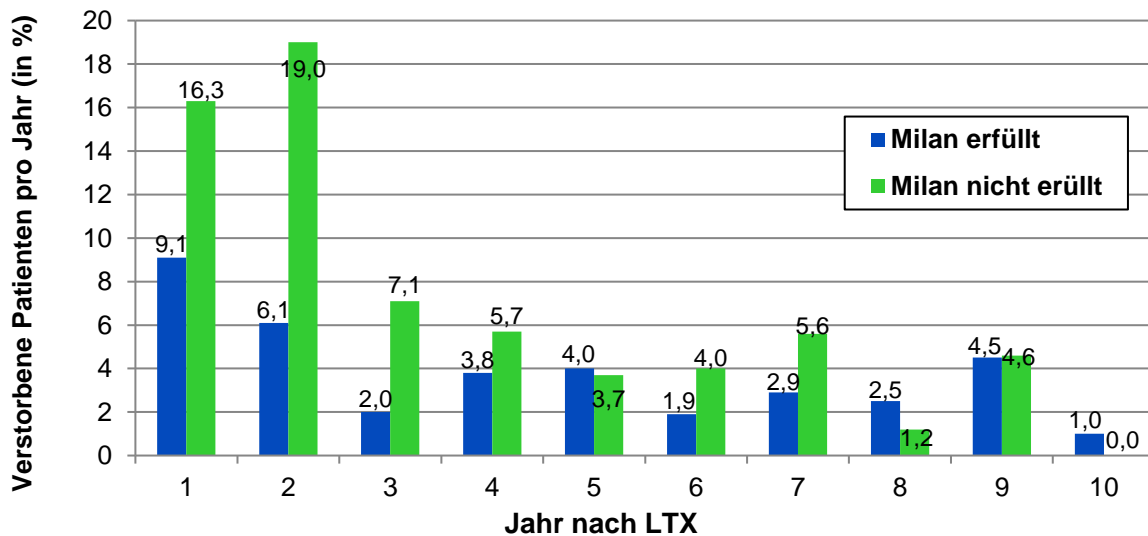


Abbildung 23: Darstellung des prozentualen Anteils an verstorbenen Patienten pro Jahr über 10 Jahre bei Erfüllung und nicht Nichterfüllung der Milan-Kriterien.

Auch bezüglich des Rezidivauftritts zeigten die Milan-Kriterien einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen, hatten bereits nach 3 Jahren zu 30% ein Rezidiv entwickelt. Bei Erfüllung der Milan-Kriterien waren es zum gleichen Zeitpunkt weniger als 10%.

Jahr	Rezidivrate in %	
	Milan erfüllt	Milan nicht erfüllt
½	1,3	8,1
1	3,7	17,1
2	7,8	28,8
3	9,0	30,8
5	10,9	34,5
10	14,5	43,6
n	234	151

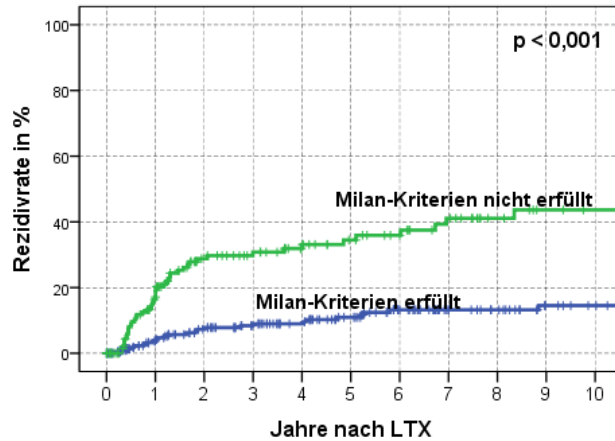


Tabelle 35, Abbildung 24: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung der Milan-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

4.8.5. UCSF-Kriterien

Auch die UCSF-Kriterien erwiesen sich als hochsignifikanter Einflussfaktor auf das Patienten- ($p < 0,001$) und Organüberleben ($p < 0,001$). Innerhalb der Gruppe der Patienten, die die UCSF-Kriterien nicht erfüllten, war der Anteil an verstorbenen Patienten minimal höher (58/98 [59,1%]) als es bei Nichterfüllung der Milan-Kriterien der Fall war (89/151 [58,9%]). Innerhalb des ersten postoperativen Jahres zeigte sich kein Unterschied in der Sterberate (UCSF erfüllt: 12,7%, UCSF nicht erfüllt: 11,6%). Doch kam es ebenfalls innerhalb des zweiten postoperativen Jahres bei den Patienten, die die UCSF-Kriterien nicht erfüllten, zu einem extremen Anstieg der Sterblichkeitsrate [23,5%], welcher noch deutlicher ausgeprägt war als es bei Nichterfüllung der Milan-Kriterien [19,0%] der Fall war.

Jahr	Patientenüberleben in %	
	UCSF erfüllt	UCSF nicht erfüllt
½	92,2	93,8
1	87,8	88,4
2	81,3	64,9
3	78,0	59,0
5	70,2	49,7
10	57,0	34,3
N	285	98

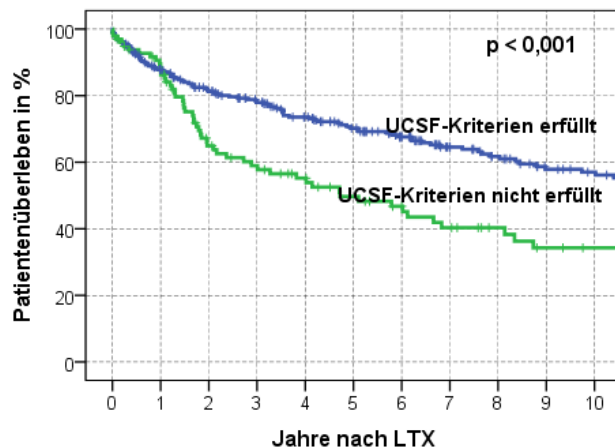


Tabelle 36, Abbildung 25: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Erfüllung und Nichterfüllung der UCSF-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

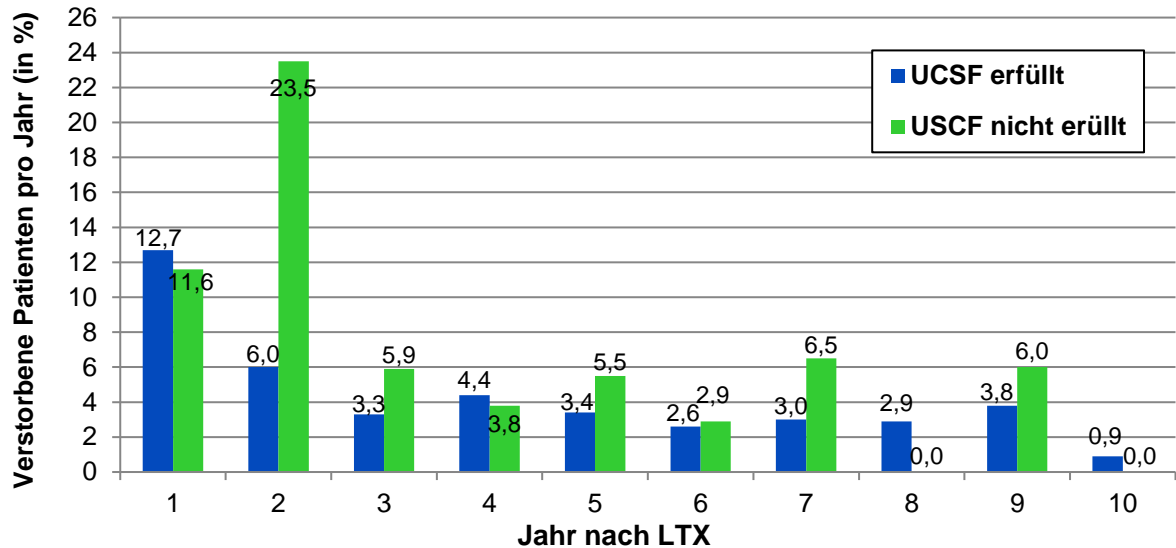


Abbildung 26: Darstellung des prozentualen Anteils an verstorbenen Patienten pro Jahr über 10 Jahre bei Erfüllung und Nichterfüllung der UCSF-Kriterien.

Die Analyse UCSF-Kriterien zeigte ebenfalls bezüglich des Rezidivauftretens einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Während fast die Hälfte der Patienten, die außerhalb der UCSF-Kriterien lagen, nach 10 Jahren ein Rezidiv entwickelt hatte, waren es zum gleichen Zeitpunkt bei Erfüllung der Kriterien weniger als 20%.

Jahr	Rezidivrate in %	
	UCSF erfüllt	UCSF nicht erfüllt
½	3,0	5,6
1	5,8	7,1
2	10,9	29,6
3	12,4	29,6
5	14,1	35,0
10	17,2	47,0
n	285	98

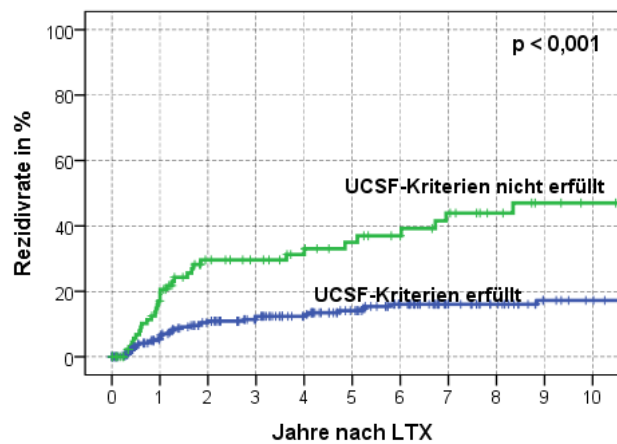


Tabelle 37, Abbildung 27: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Erfüllung und Nichterfüllung der UCSF-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $<0,001$.

4.8.6. Milan- und UCSF-Kriterien in der gemeinsamen Betrachtung

Um den Unterschied der Milan- und UCSF-Kriterien besser verstehen zu können, kombinierten wir beide Kriterien und bildeten aus ihnen drei Gruppen. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die beide Kriterien erfüllten. Die Patienten in der zweiten Gruppe befanden sich außerhalb der Milan- aber noch innerhalb der UCSF-Kriterien. Und die Patienten der dritten Gruppe erfüllten weder die Milan- noch die UCSF-Kriterien. Bei der Gesamtanalyse aller drei Gruppen nach Kaplan Meier zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied im kumulativen Patientenüber-

leben ($p < 0,001$). Unser besonderes Interesse galt in der weiteren Analyse der Gruppe der Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, da diese Gruppe den Unterschied beider Kriterien verkörpert. Diese Gruppe zeigte ein kumulatives Überleben, welches nahezu dem entsprach, welches die Gruppe der Patienten aufwies, die beide Kriterien nicht erfüllten. Dies bestätigte sich auch in der paarweisen Analyse. Hier zeigte die Gruppe, die nicht mehr die Milan- aber noch die UCSF-Kriterien erfüllte, einen nur sehr geringen Unterschied zu der Gruppe der Patienten, die sich schon außerhalb der UCSF-Kriterien befanden ($p = 0,502$). Ein signifikanter Unterschied bestand in der paarweisen Analyse dagegen gegenüber den Patienten, die sowohl die Milan als auch die UCSF-Kriterien erfüllten ($p < 0,001$). Bei der Berechnung des medianen Überlebens schnitt die Gruppe, die nur die UCSF-Kriterien erfüllte, mit 3,7 Jahren sogar am schlechtesten ab.

Jahr	Patientenüberleben in %		
	Milan/UCSF erfüllt	nur UCSF erfüllt	Milan/UCSF nicht erfüllt
½	93,5	86,2	93,8
1	90,9	74,1	88,4
2	84,8	65,2	64,9
3	82,8	55,6	59,0
5	75,0	48,0	49,7
10	62,2	32,9	34,3
n	234	51	98

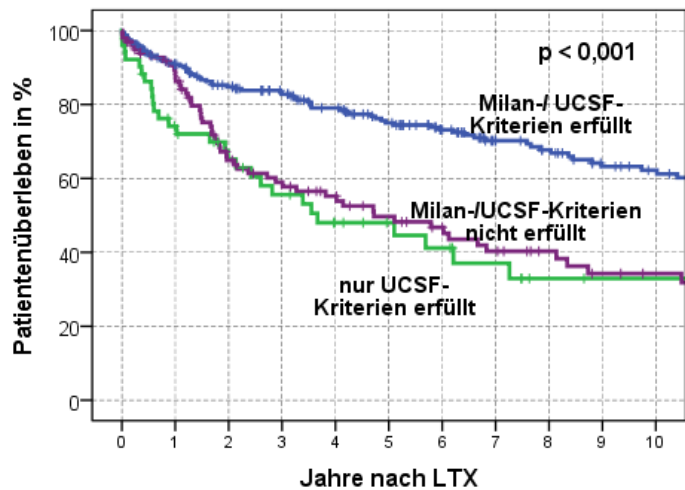


Tabelle 38, Abbildung 28: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

		Milan/UCSF erfüllt	nur UCSF erfüllt	Milan/UCSF nicht erfüllt
		Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Milan/UCSF erfüllt		,000	,000
	nur UCSF erfüllt	,000		,502
	Milan/UCSF nicht erfüllt	,000	,502	

Tabelle 39: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) auf signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.

Überleben	Jahre		
	Milan/UCSF erfüllt	nur UCSF erfüllt	Milan/UCSF nicht erfüllt
Mittelwert	12,419	7,419	8,450
Median	14,656	3,663	4,720

Tabelle 40: Darstellung des mittleren und medianen Patientenüberlebens in Abhängigkeit von der Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.

Auch die Analyse der Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien zeigte bezüglich des Rezidivauftretens einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Dieser war ebenso wie bei der Überlebensanalyse zwischen Patienten, die die Milan- und die UCSF-Kriterien erfüllten zu Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, am stärksten ausgeprägt ($p = 0,001$). Dagegen bestand nur ein geringer Unterschied zwischen Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, zu Patienten, die sich auch schon außerhalb dieser Kriterien befanden ($p = 0,438$).

Jahr	Rezidivrate in %		
	Milan/UCSF erfüllt	nur UCSF erfüllt	Milan/UCSF nicht erfüllt
½	1,3	11,0	5,6
1	3,7	15,7	7,1
2	7,8	26,1	29,6
3	9,0	29,4	29,6
5	10,9	29,4	35,0
10	14,5	29,4	47,0
n	234	51	98

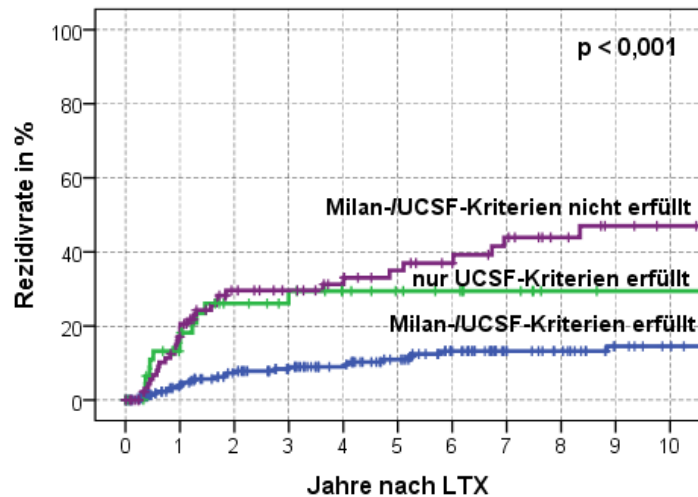


Tabelle 41, Abbildung 29: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

	Milan/UCSF erfüllt	nur UCSF erfüllt	Milan/UCSF nicht erfüllt
	Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Milan/UCSF erfüllt	,001	,000
	nur UCSF erfüllt	,001	,438
	Milan/UCSF nicht erfüllt	,000	,438

Tabelle 42: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) auf signifikante Rezidivunterschiede in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.

4.8.7. "up-to-seven"-Kriterien

Die Berechnung des Gesamtüberlebens anhand der "up-to-seven"-Kriterien zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p = 0,002$). So lebten nach 5 Jahren noch 70,1% der Patienten, die diese Kriterien erfüllten. Dagegen waren es nach der gleichen Zeit in der Gruppe, die außerhalb der Kriterien lag, nur noch 49,2%. Allerdings zeigte die Einbeziehung der Milan-Kriterien, dass Patienten, die außerhalb der Milan- aber noch innerhalb der "up-to-seven"-Kriterien lagen, ein vergleichbares Überleben aufwiesen wie Patienten, die beide Kriterien nicht mehr erfüllten (siehe Tabelle 45). Nach 10 Jahren waren in der Gruppe der Patienten, die sich außerhalb der Milan-

Kriterien aber noch innerhalb der "up-to-seven"-Kriterien befanden, 10% mehr Patienten verstorben als in der Gruppe der Patienten, die beide Kriterien nicht erfüllten.

Jahr	Patientenüberleben in %		
	innerhalb Milan/innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/außerhalb "up-to-seven"
½	93,5	89,6	90,6
1	90,9	79,0	85,9
2	84,8	65,7	65,9
3	82,8	59,4	64,2
5	75,0	49,8	49,2
10	62,2	25,6	35,3
n	234	58	64

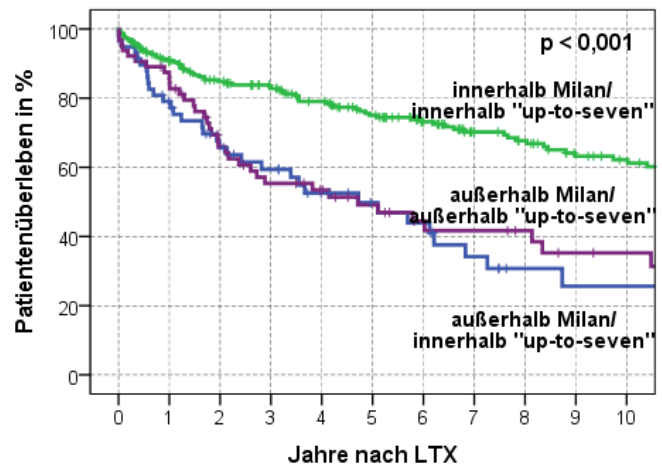


Tabelle 43, Abbildung 30: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: <math>< 0,001</math>.

		innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"
		Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"		,000	,622
	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	,000		,000
	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"	,622	,000	

Tabelle 44: Darstellung der paarweise Analyse (Log Rank Test) auf signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.

Überleben	Jahre		
	innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"
Mittelwert	12,892	7,489	8,229
Median	14,656	4,720	4,709

Tabelle 45: Darstellung des mittleren und medianen Patientenüberlebens in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.

Auch die Gesamtanalyse der Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien erwies sich bezüglich der Rezidivrate als hochsignifikant ($p < 0,001$). Allerdings zeigte sich ebenso wie in der paarweisen Analyse des Überlebens auch in der paarweisen Analyse der Rezidivrate kein Unterschied zwischen Patienten außerhalb der Milan-Kriterien, egal ob sie die "up-to-seven"-Kriterien erfüllten oder nicht ($p = 0,720$).

Jahr	Rezidivrate in %		
	Innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"
½	1,3	11,2	1,7
1	3,7	21,1	8,7
2	7,8	29,8	25,9
3	9,0	32,5	25,9
5	10,9	36,2	31,4
10	14,5	42,0	48,0
n	234	58	64

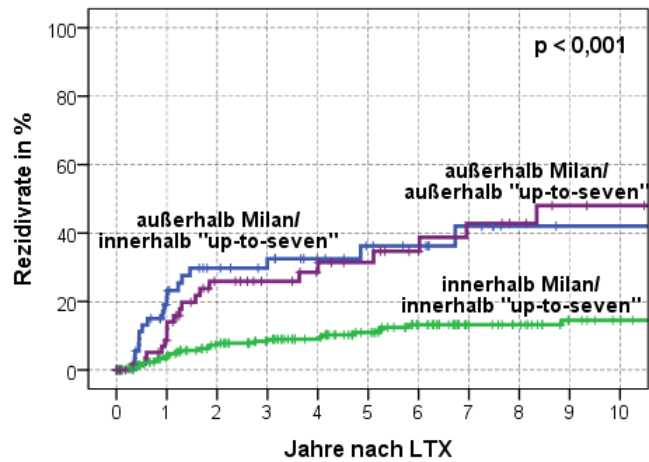


Tabelle 46, Abbildung 31: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien nach Kaplan-Meier. Log Rank: <math>< 0,001</math>.

		innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"
		Sig.	Sig.	Sig.
Log	innerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"		,000	,720
Rank	außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven"	,000		,000
(Man-tel-Cox)	außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven"	,720	,000	

Tabelle 47: Darstellung der paarweisen Analyse (Log Rank Test) auf signifikante Rezidivunterschiede in Abhängigkeit von der Erfüllung und Nichterfüllung einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.

4.8.8. Explantatgewicht

Die Analyse des Explantatgewichts anhand von drei frei gewählten Gruppen (<math>< 1000\text{g}</math>; 1000-2000g; >math>2000\text{g}</math>) zeigte in der Gesamtanalyse des Patientenüberlebens einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten, die ein geringeres Lebergewicht aufwiesen ($p = 0,002$). Dies bestätigte sich auch in der paarweisen Analyse (<math>< 1000\text{g}</math> vs. 1000-2000g ($p = 0,025$), 1000-2000g vs. >math>3000\text{g}</math> ($p = 0,019$)).

Ähnlich der Überlebensanalyse zeigte sich auch bei der Analyse der Rezidivrate eine signifikant höhere Rate an Rezidiven bei Patienten, die ein höheres Explantatgewicht aufwiesen ($p < 0,001$). Patienten mit einem Explantatgewicht von unter 1000g hatten nach 10 Jahren nur in 6% der Fälle ein Rezidiv entwickelt. Dagegen waren es bei einem Explantatgewicht von über 2000g zum gleichen Zeitpunkt über 45%.

4.8.9. Satellitenknoten

Das Vorhandensein von Satellitenknoten zeigte im kumulativen Gesamtüberleben nur einen geringen Unterschied ($p = 0,530$). Im Mittel lebten Patienten mit Satellitenknoten 3,2 Jahre kürzer (Satellitenknoten: 7,3 Jahre, keine Satellitenknoten: 10,5 Jahre).

Jahr	Patientenüberleben in %	
	Satellitenknoten	keine Satellitenknoten
½	96,5	92,1
1	91,2	87,2
2	75,4	77,8
3	69,9	71,4
5	62,5	62,7
10	41,0	52,4
n	57	318

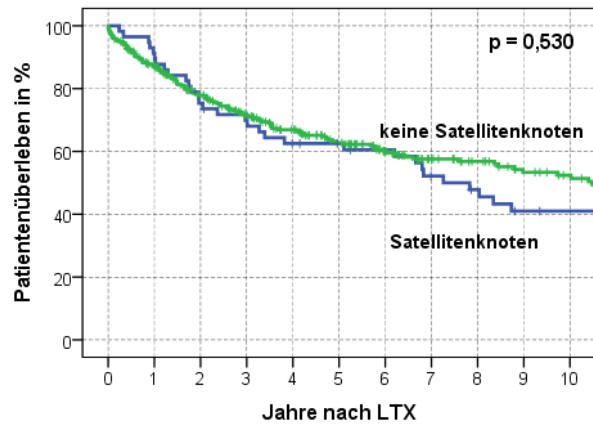


Tabelle 48, Abbildung 32: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Satellitenknoten nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,530.

Im Gegensatz zur Überlebensanalyse zeigte das Vorhandensein von Satellitenknoten bei der Rezidivanalyse einen deutlicheren, wenn auch knapp außerhalb des Signifikanzniveaus liegenden Unterschied ($p = 0,052$). So wiesen Patienten mit nachgewiesenen Satellitenknoten nach 5 Jahren über 10% mehr Rezidive auf als dies bei Patienten ohne Satellitenknoten der Fall war.

Jahr	Rezidivrate in %	
	Satellitenknoten	keine Satellitenknoten
½	1,8	4,7
1	9,2	9,7
2	22,6	16,0
3	24,6	17,8
5	29,1	18,9
10	40,2	23,1
n	57	318

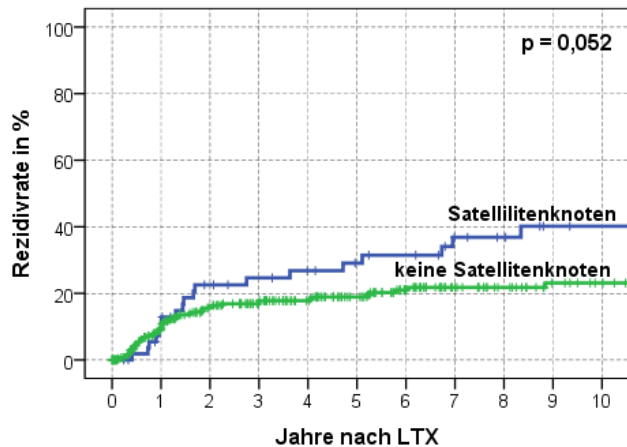


Tabelle 49, Abbildung 33: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Satellitenknoten nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,052.

4.8.10. Tumorwachstum innerhalb der Leber

Patienten, die ein Tumorwachstum in beiden Leberlappen aufwiesen, lebten im Mittel 4,5 Jahre kürzer als Patienten mit unilobärem Tumorwachstum (unilobär: 10,9 Jahre, bilobär: 6,4 Jahre). Dieser Unterschied erwies sich allerdings als nicht signifikant ($p = 0,073$).

Jahr	Patientenüberleben in %	
	unilobär	bilobär
½	92,6	92,7
1	88,2	88,5
2	79,7	70,3
3	73,9	64,6
5	66,5	52,0
10	53,9	37,8
n	284	98

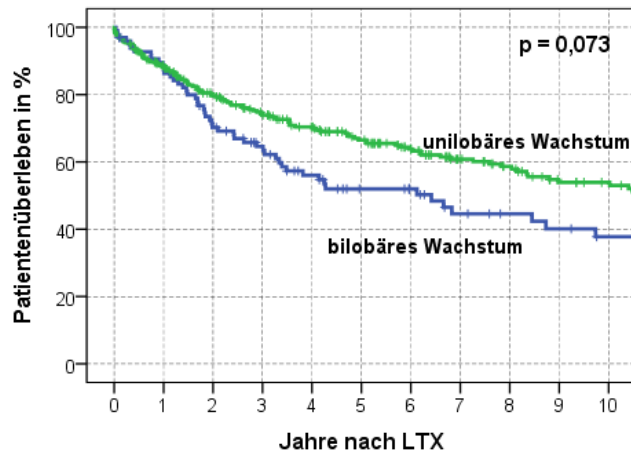


Tabelle 50, Abbildung 34: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,073.

Im Gegensatz zur Überlebensanalyse zeigte sich bei der Analyse des Einflusses lobären Tumorwachstums auf die Rezidivrate ein signifikanter Unterschied ($p = 0,012$). So lag die Rezidivrate bei bilobärem Tumorwachstum bereits nach 2 Jahren über 10% über der Rezidivrate bei unilobärem Wachstum.

Jahr	Rezidivrate in %	
	unilobär	bilobär
½	4,5	2,3
1	8,0	11,6
2	13,1	26,3
3	15,1	29,2
5	16,8	32,9
10	23,5	35,8
n	284	98

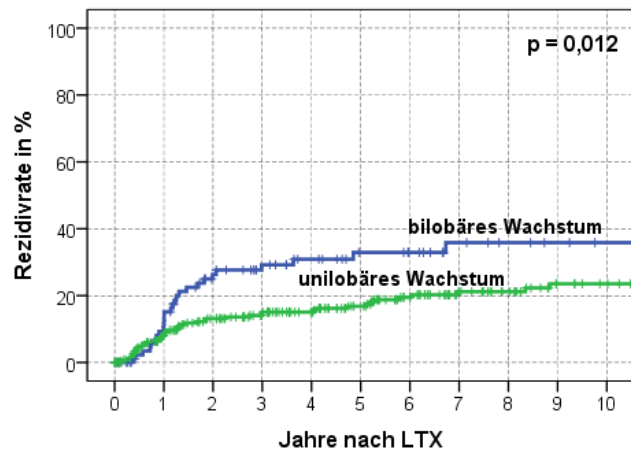


Tabelle 51, Abbildung 35: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum nach Kaplan-Meier. Log Rank: 0,012.

4.8.11. Mikroskopische und makroskopische Gefäßinvasion

Sowohl der Nachweis einer makroskopischen ($p < 0,001$) als auch einer mikroskopischen Gefäßinvasion ($p < 0,001$) erwiesen sich als hochsignifikante Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben. Patienten, die eine makroskopische Gefäßinvasion aufwiesen, lebten im Mittel nur 1,7 Jahre. Bei einer mikroskopischen Gefäßinvasion waren es dagegen 12,5 Jahre (keine Gefäßinfiltration: 14,2 Jahre).

Mikroskopische Gefäßinvasion

Jahr	Patientenüberleben in %	
	ja	nein
½	91,0	93,4
1	83,2	89,9
2	66,5	81,7
3	58,5	77,3
5	48,7	69,8
10	36,0	57,8
n	135	272

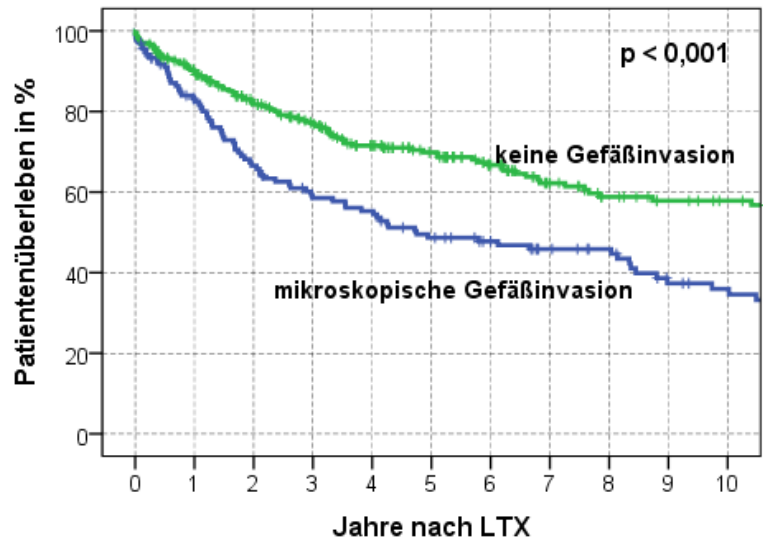


Tabelle 52, Abbildung 36: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer mikroskopischen Gefäßinvasion nach Kaplan-Meier. Log Rank: $<0,001$.

Makroskopische Gefäßinvasion

Jahr	Patientenüberleben in %	
	ja	nein
½	87,5	92,8
1	75,0	88,6
2	37,5	78,8
3	37,5	72,9
5	22,5	64,7
10	22,5	50,8
n	16	393

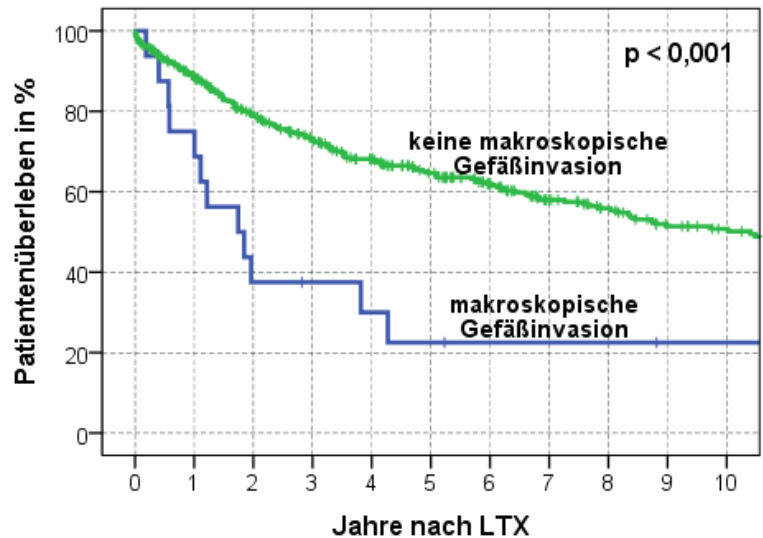


Tabelle 53, Abbildung 37: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer makroskopischen Gefäßinvasion (gegenüber Patienten ohne und mit mikroskopischer Gefäßinvasion) nach Kaplan-Meier. Log Rank: $<0,001$.

Auch die Rezidivanalyse zeigte sowohl für die mikroskopische als auch für die makroskopische Gefäßinvasion eine hochsignifikant erhöhte Rate an Rezidiven, wenn im Explantat eine solche festgestellt wurde. Bei nachgewiesener makroskopischer Gefäßinvasion hatten bereits nach 2 Jahren fast 50% der Patienten ein Rezidiv entwickelt.

Mikroskopische Gefäßinvasion

Jahr	Rezidivrate in %	
	ja	nein
½	9,1	1,9
1	21,0	4,4
2	31,6	10,7
3	36,5	11,2
5	39,6	12,6
10	44,4	17,2
n	135	272

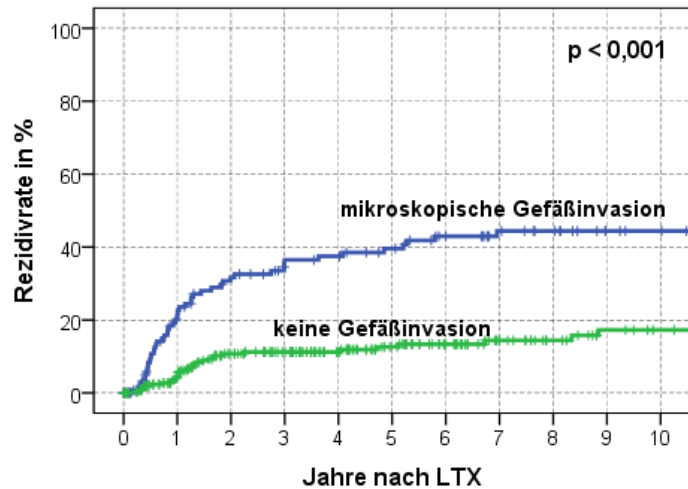


Tabelle 54, Abbildung 38: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer mikroskopischen Gefäßinvasion nach Kaplan-Meier. Log Rank: <math>< 0,001</math>.

Makroskopische Gefäßinvasion

Jahr	Rezidivrate in %	
	ja	nein
½	20,6	3,3
1	27,8	8,7
2	49,6	15,8
3	59,6	17,6
5	69,7	19,4
10	69,7	24,9
n	16	393

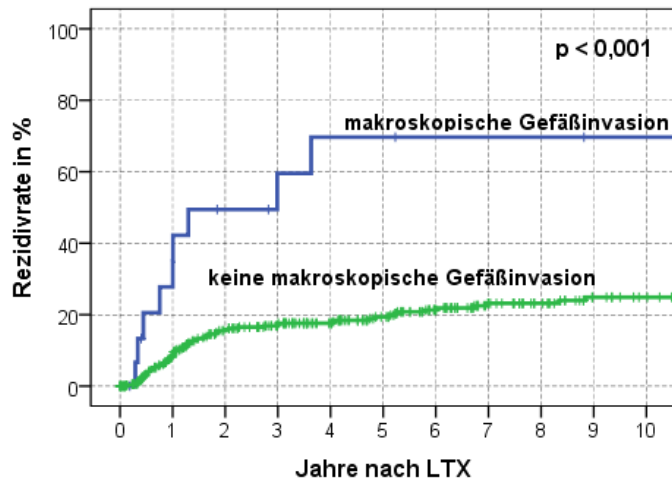


Tabelle 55, Abbildung 39: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer makroskopischen Gefäßinvasion (gegenüber Patienten ohne und mit mikroskopischer Gefäßinvasion) nach Kaplan-Meier. Log Rank: <math>< 0,001</math>.

Zusätzlich untersuchten wir den Zusammenhang von Milan- bzw. UCSF-Kriterien und vorliegender mikroskopischer Gefäßinvasion. Sowohl für die Milan- ($p = 0,001$) als auch für die UCSF-Kriterien ($p = 0,001$) konnten wir einen hochsignifikant erhöhten Anteil an vorliegenden mikroskopischen Gefäßinvasionen nachweisen, wenn die Kriterien nicht erfüllt waren. Für die drei Gruppen (innerhalb Milan, nur innerhalb UCSF, außerhalb UCSF) ergab sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens einer mikroskopischen Gefäßinvasion. Die gruppierte Analyse zeigte allerdings keinen Unterschied (innerhalb Milan vs. nur innerhalb UCSF: $p = 0,210$, nur innerhalb UCSF vs. außerhalb UCSF: $p = 0,168$).

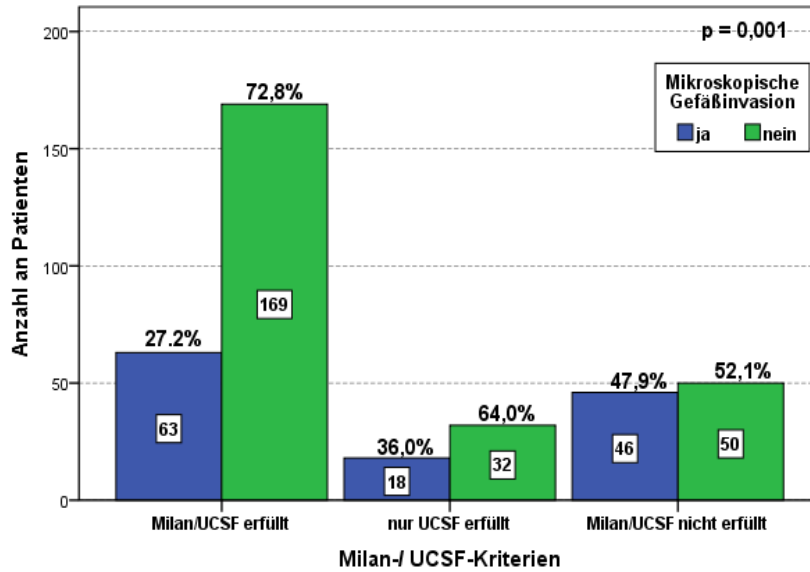


Abbildung 40: Darstellung des Zusammenhangs von mikroskopischer Gefäßinvasion und einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien. Prozentuale Angaben beziehen sich auf Person-Chi-Quadrat: 0,001.

4.8.12. Tumordifferenzierung (Grading)

Auch die Tumordifferenzierung erwies sich in der Gesamtanalyse nach Kaplan-Meier als hochsignifikanter Einflussfaktor auf das kumulative Patientenüberleben ($p < 0,001$). In der paarweisen Analyse lag der Unterschied zwischen Patienten mit einem pG1- zu Patienten mit einem pG2-Tumor außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,091$). Der Unterschied zwischen pG2- und pG3-Tumoren war dagegen hochsignifikant ($p < 0,001$).

Jahr	Patientenüberleben in %		
	pG1	pG2	pG3
½	95,9	93,2	90,1
1	93,1	90,5	77,9
2	85,5	80,3	63,0
3	83,9	74,7	53,4
5	75,8	65,9	43,6
10	67,0	49,6	32,0
n	73	237	91

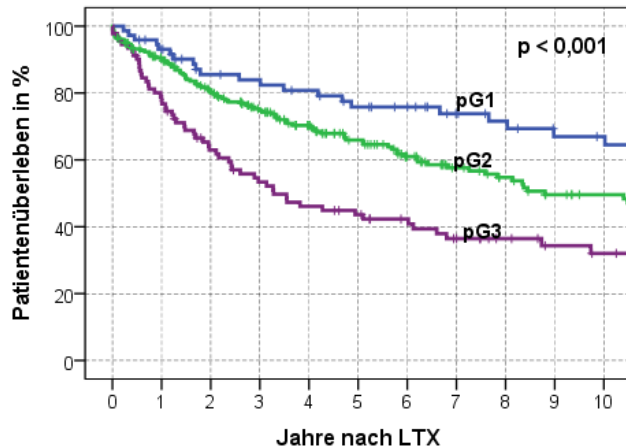


Tabelle 56, Abbildung 41: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung (Grading) nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

Überleben	Jahre		
	pG1	pG2	pG3
Mittelwert	13,134	11,626	6,719
Median	15,420	8,802	3,277

Tabelle 57: Darstellung des mittleren und medianen Patientenüberlebens in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung (Grading).

Auch bei der Bestimmung der Rezidivrate erwies sich die Tumordifferenzierung als hochsignifikanter Einflussfaktor ($p < 0,001$). Anders als in der paarweisen Überlebensanalyse zeigten sich zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden annähernd gleich signifikante Unterschiede (pG1 vs. pG2: $p = 0,007$, pG2 vs. pG3: $p = 0,010$).

Jahr	Rezidivrate in %		
	pG1	pG2	pG3
½	1,4	3,2	9,4
1	7,3	8,0	16,7
2	8,9	16,7	27,8
3	8,9	17,2	35,7
5	8,9	21,0	39,4
10	8,9	30,1	41,6
n	73	237	91

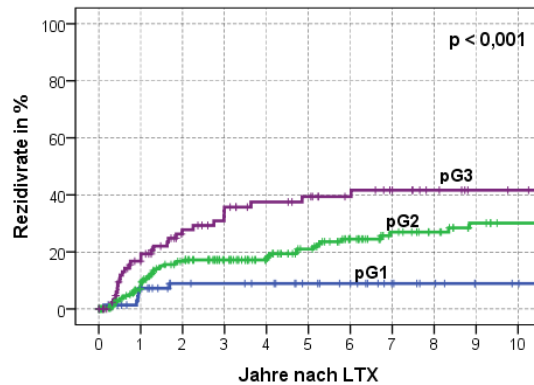


Tabelle 58, Abbildung 42: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung (Grading) nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

Zusätzlich führten wir eine Korrelationsanalyse nach Pearson durch. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Tumordifferenzierung und mikrovaskulärer Gefäßinvasion ($p < 0,001$). Bei guter Tumordifferenzierung konnte nur in 16,7% eine Gefäßinvasion nachgewiesen werden. Bei mäßig (pG2) und schlecht (pG3) differenzierten Tumoren waren es dagegen 32,9% und 49,4% ($p < 0,001$).

4.8.13. DNA-Index

Patienten, die einen DNA-Index von über 1,5 aufwiesen, zeigten ein hochsignifikant niedrigeres Überleben als Patienten mit einem geringeren DNA-Index ($p < 0,001$). Der Unterschied im mittleren Überleben lag bei über 12 Jahren ($< 1,5$: 15,4 Jahre, $> 1,5$: 3,0 Jahre). Mit einem Chi-Quadrat von 102,7 im Log Rank Test zeigte der DNA-Index den größten Unterschied aller untersuchten Merkmale.

Jahr	Patientenüberleben in %	
	$< 1,5$	$\geq 1,5$
½	94,4	89,9
1	92,1	80,4
2	88,8	57,9
3	84,9	49,3
5	78,4	33,0
10	67,0	10,6
n	215	138

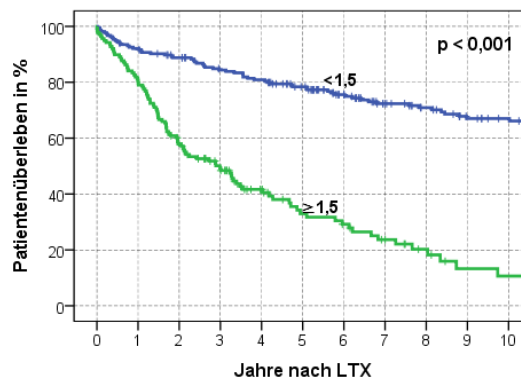


Tabelle 59, Abbildung 43: Patientenüberleben über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom DNA-Index nach Kaplan-Meier. Log Rank: $< 0,001$.

Auch bezüglich der Rezidivrate zeigt der DNA-Index mit einem Chi-Quadrat von 52,3 im Log Rank Test den größten Unterschied aller untersuchten Merkmale. Bereits nach 3 Jahren hatten fast 40% der Patienten mit einem DNA-Index von über 1,5 ein Rezidiv entwickelt. Zum gleichen Zeitpunkt war es in der Gruppe der Patienten mit einem DNA-Index von unter 1,5 weniger als 10%.

Jahr	Rezidivrate in %	
	<1,5	≥1,5
½	1,9	9,3
1	4,9	19,0
2	7,4	34,4
3	9,0	39,8
5	11,3	45,9
10	15,7	60,4
n	215	138

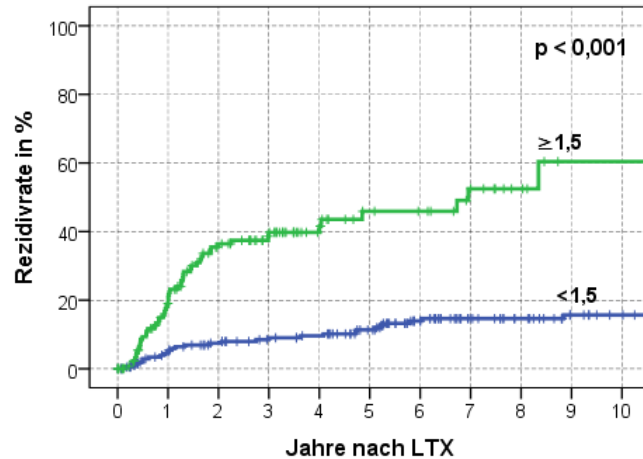


Tabelle 60, Abbildung 44: Rezidivrate über 10 Jahre in % in Abhängigkeit vom DNA-Index nach Kaplan-Meier. Log Rank: <0,001.

Aufgrund der Tatsache, dass der DNA-Index in der univariaten Untersuchung nach Kaplan-Meier den deutlichsten Einfluss auf das kumulative Patientenüberleben zeigte, führten wir eine vergleichende Betrachtung des DNA-Index in Abhängigkeit von den Milan- bzw. UCSF-Kriterien anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durch. Die Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten, wiesen zu 30,1% einen DNA-Index von über 1,5 auf. Bei Patienten, die sich außerhalb der Milan-Kriterien befanden, lag der DNA-Index zu 51,5% über 1,5. Diese Unterschiede waren hochsignifikant ($p < 0,001$).

			DNA-Index		Gesamt
			< 1,5	≥ 1,5	
Milan	erfüllt	Patienten	137	59	196
		Prozent	69,9%	30,1%	100,0%
Kriterien	nicht erfüllt	Patienten	64	68	132
		Prozent	48,5%	51,5%	100,0%
Gesamt		Patienten	201	127	328
		Prozent	61,3%	38,7%	100,0%

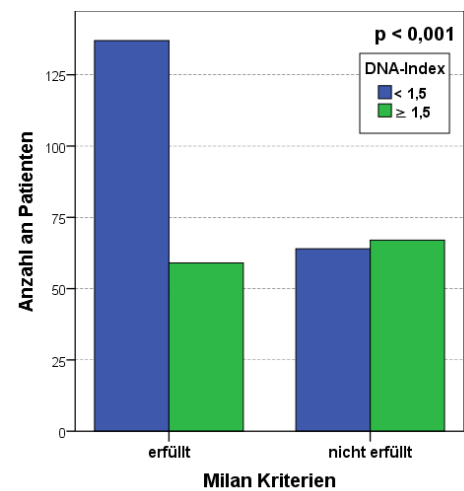


Tabelle 61, Abbildung 45: Darstellung des Zusammenhangs von Milan-Kriterien und DNA-Index. Person-Chi-Quadrat: <0,001.

Interessanterweise zeigten sich bei der Betrachtung der UCSF-Kriterien Unterschiede, die mit den Milan-Kriterien vergleichbar waren. So wiesen bei Erfüllung der UCSF-Kriterien 66,8% der Patienten einen DNA-Index von unter 1,5 auf. Der Anteil an Patienten, die die UCSF-Kriterien nicht erfüllten und einen DNA-Index von über 1,5 aufwiesen, lag bei 52,9%.

		DNA-Index		Gesamt	
		< 1,5	≥ 1,5		
UCSF Kriterien	erfüllt	Patienten	159	79	238
		Prozent	66,8%	33,2%	100,0%
	nicht erfüllt	Patienten	41	46	87
		Prozent	47,1%	52,9%	100,0%
Gesamt		Patienten	200	125	325
		Prozent	61,5%	38,5%	100,0%

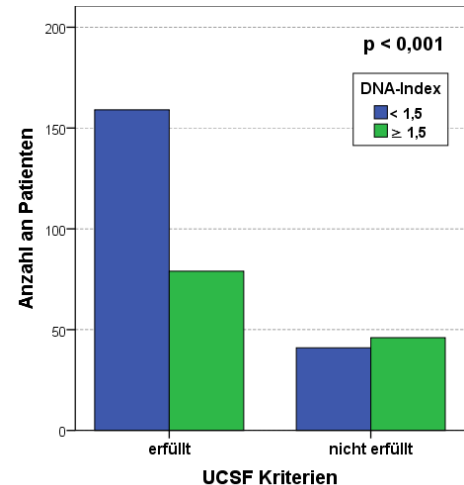


Tabelle 62, Abbildung 46: Darstellung des Zusammenhangs von UCSF-Kriterien und DNA-Index. Person-Chi-Quadrat: <0,001.

4.8.14. Gemeinsame Betrachtung der tumorpathologischen Daten

Zur genaueren Bewertung der einzelnen Einflussfaktoren des tumorpathologischen Befundes führten wir unter Einbeziehung aller Faktoren, die in der univariaten Analyse nach Kaplan Meier innerhalb des Signifikanzniveaus ($p < 0,05$) lagen oder einen statistischen Trend ($p < 0,1$) aufwiesen, eine multivariate Analyse (Cox-Regression) durch. Lediglich das Vorhandensein von Satellitenknoten lag außerhalb dieses Bereichs ($p = 0,530$). Um den Effekt der Kovarianz zu vermeiden, wurden die Anzahl der Tumorknoten und der Tumordurchmesser nicht berücksichtigt. Bei der multivariaten Analyse konnten wir auf 270 (65,1%) Patienten zurückgreifen.

Einen ebenfalls in der multivariaten Analyse signifikanten Einfluss zeigten die Milan-Kriterien ($p = 0,012$), die makroskopische Gefäßinvasion ($p = 0,003$) und der DNA-Index ($p < 0,001$). Die Tumordifferenzierung (Grading) lag knapp außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,057$). Deutlich außerhalb des Signifikanzniveaus in der multivariaten Analyse lagen die UCSF-Kriterien ($p = 0,177$), das Explantatgewicht ($p = 0,083$), das lobäre Tumorwachstum ($p = 0,550$) sowie die mikroskopische Gefäßinvasion ($p = 0,143$). Das größte Odds Ratio (OR) wies der DNA-Index mit 4,82 (3,24-7,17) auf. Die multivariate Analyse der tumorpathologischen Einflussfaktoren auf die Rezidivrate ist der *Tabelle 64* zu entnehmen.

Multivariate Analyse der pathologischen Merkmale auf das Patientenüberleben

	Univariat	Multivariat	Odds ratio	95,0% Konfidenzintervall für Odds ratio	
				Unterer	Oberer
Milan-Kriterien	< ,001	,012	1,934	1,153	3,244
UCSF-Kriterien	< ,001	,177	1,458	,844	2,518
Explantatgewicht	,002	,083	1,349	,962	1,892
Lobäres Wachstum	,073	,550	1,133	,752	1,709
Mikroskopische Gefäßinvasion	< ,001	,143	1,332	,910	1,921
Makroskopische Gefäßinvasion	< ,001	,003	3,009	1,441	6,284
Differenzierung (Grading)	< ,001	,057	1,309	,992	1,726
DNA-Index	< ,001	,000	4,820	3,239	7,173

Tabelle 63: Darstellung der Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression) sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der tumorpathologischen Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben.

Multivariate Analyse der pathologischen Merkmale auf die Rezidivrate

	Univariat	Multivariat	Odds ratio	95,0% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
				Unterer	Oberer
Milan-Kriterien	< ,001	,010	2,957	1,299	6,734
UCSF-Kriterien	< ,001	,287	1,559	,689	3,530
Explantatgewicht	< ,001	,087	1,571	,937	2,636
Lobäres Wachstum	,012	,814	1,077	,580	2,001
Mikroskopische Gefäßinvasion	< ,001	,001	2,699	1,494	4,875
Makroskopische Gefäßinvasion	< ,001	,051	2,612	,998	6,839
Differenzierung (Grading)	< ,001	,173	1,352	,876	2,086
DNA-Index	< ,001	,000	5,269	2,877	9,648

Tabelle 64: Darstellung der Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression) sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der tumorpathologischen Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

5. Diskussion

5.1. Allgemeines Patientenüberleben und Rezidivrate

Die anhand dieser Arbeit berechneten Überlebensraten zeigen im Vergleich zu anderen nationalen und internationalen Transplantationenzentren ein leicht überdurchschnittliches Patientenüberleben [102, 103]. Das europäische Register für Lebertransplantationen (ELTR - European Liver Transplant Registry) veröffentlichte im Dezember 2012 Daten zu Lebertransplantationen bei 15177 Patienten mit maligner Lebererkrankung, die auf einem zu unserem Kollektiv vergleichbaren Zeitraum basierten (Januar 1988 bis Dezember 2012). Hier lag das 1-,3-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei 82%, 69%, 60% und 47% [102]. In unserem Zentrum lagen die Überlebensraten mit 87,9% nach einem Jahr, 71,5% nach 3 Jahren, 62,7% nach 5 Jahren und 49,1% nach 10 Jahren, somit zu jedem gewählten Zeitpunkt leicht über dem europäischen Durchschnitt.

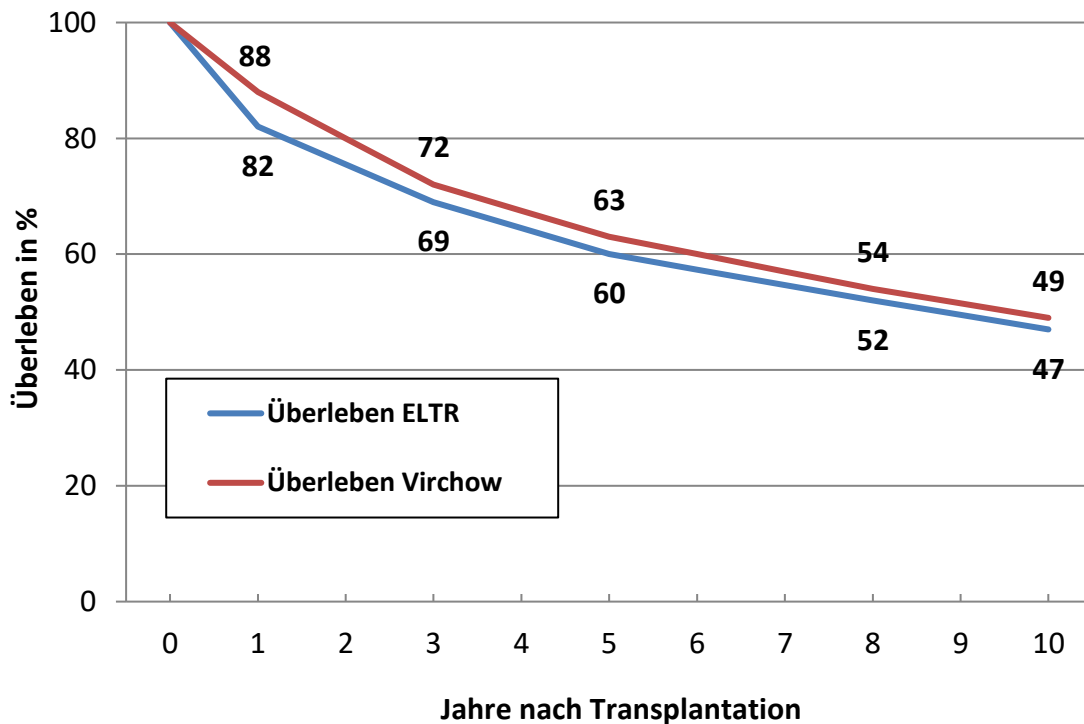


Abbildung 47: Patientenüberleben nach Lebertransplantation. Daten des European Liver Transplant Registry (ELTR) aus dem Jahr 2012 für onkologische Lebertransplantationen im Vergleich zu den eigenen Daten für Transplantationen nach HCC.

Die vom ELTR veröffentlichten Daten zu Lebertransplantationen aller Indikationen von 1998 bis 2012 bei insgesamt 99248 Patienten geben eine Überlebensrate für das erste Jahr von 83%, für die ersten drei Jahre von 76%, für die ersten fünf Jahre von 71% und für die ersten zehn Jahre von 62% an [102]. Vergleicht man diese Daten mit den Daten einer Arbeit aus unserem Zentrum aus dem Jahr 2005, die 1365 Lebertransplantationen jeglicher Indikation untersuchte, so zeigt sich

ebenfalls ein besseres Abschneiden unseres Zentrums (*siehe Tabelle 65*) [104]. Der Vergleich unseres Patientenkollektivs mit dem des ELTR, mit onkologischer Indikation zu Patienten ohne spezielle Indikationsauswahl zeigt eine auffällig hohe Sterberate zwischen dem ersten und dritten Jahr nach Transplantation.

Daten des "Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)" aus den Vereinigten Staaten, die sich auf Transplantationen zwischen 1997 und 2004 bei Patienten mit maligner Lebererkrankung beziehen, geben ein 1-Jahres-Überleben von 86,1%, ein 3-Jahres-Überleben von 68,8% und ein 5-Jahres-Überleben von 54,1% an [103]. Auch diese Werte liegen unterhalb der unseres Zentrums.

Quelle	1-jahres Überleben in %	3-jahres Überleben in %	5-jahres Überleben in %	10-jahres Überleben in %	n	Jahr
HCC (Virchow-Klinikum)	87,9	71,5	62,7	49,1	415	2014
Onkologische Indikation (ELTR) [102]	82	69	60	47	15177	2012
Onkologische Indikation (OPTN) [103]	86,1	68,8	54,1	.	2066	2014
Alle Indikationen (Virchow-Klinikum) [104]	91,4	85,8	82,5	74,7	1365	2005
Alle Indikationen (ELTR) [102]	83	76	71	62	99248	2012

Tabelle 65: Vergleichende Darstellung des Patientenüberlebens über 10 Jahre in % mit Angabe der Größe des jeweiligen Patientenkollektivs und des Publikationsdatums.

Auch wenn versucht wird durch entsprechende Voruntersuchungen und Auswahlkriterien die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs so gering wie möglich zu halten, stellt das Rezidiv doch weiterhin einen der Hauptfaktoren für ein reduziertes Langzeitüberleben bei Patienten nach Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom dar [82]. Vermutlich ist dies zu einem hohen Anteil auf das Vorliegen einer mikroskopischen extrahepatischen Streuung von Tumorzellen zum Zeitpunkt der Transplantation zurückzuführen [82, 105].

Insgesamt entwickelten 84 (20,2%) unserer Patienten ein Rezidiv. Dies entsprach weitgehend dem von anderen Autoren beschriebenen Anteil (*siehe Tabelle 66*). Alle Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, sind bis zum Stichtag verstorben. Damit lag der Anteil der Patienten mit Rezidiv an allen verstorbenen Patienten bei 44,0%.

Auch die berechnete Rezidivkurve lag weitgehend im Bereich derer, was andere Autoren beschrieben [86, 106, 107, 108, 109, 110]. Da die meisten Patientenkollektive recht unterschiedliche tumorpathologische Merkmale und eine große Breite an Nachbeobachtungszeiten aufwiesen, war

ein Vergleich nur eingeschränkt möglich. Beispielsweise beschreiben Schlitt et al. in ihrem Patientenkollektiv mit 56,5% einen extrem hohen Anteil an Rezidiven. Dies war vermutlich auf die eher schlechte Ausgangssituation der meisten Patienten zurückzuführen. So war der Anteil der Patienten mit Gefäßinvasion (43,5%), mit Tumoren über 5cm Durchmesser (49,2%), mit über 5 Einzelknoten (39,1%) und mit Differenzierungsgrad pG2/3 (73,9%) recht hoch. Die Auswertung der UNOS Datenbank von Yoo et al. kommt dagegen mit 7,6% zu einem sehr geringen Anteil an Rezidiven [111]. Leider sind dieser Arbeit keine detaillierten Informationen zu spezifischen Auswahlkriterien zu entnehmen. Der von uns beobachtete große Anteil an Rezidiven innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Transplantation wird von fast allen Autoren beschrieben [82, 105, 107]. Doch auch späte Rezidive, wie wir sie vereinzelt dokumentierten (spätestes nach 8,8 Jahren), sind in der Literatur beschrieben [107, 105]. Auf weitere rezidivspezifische Faktoren wird bei der Diskussion der tumorpathologischen Merkmale eingegangen.

Quelle (Jahr der Publikation)	Rezidive in %	Follow-Up (median) in Monaten	n	Studienbeschreibung /Outcome
Virchow-Klinikum	20,2	49,7	415	Milan-Kriterien, mikroskopische Gefäßinvasion, DNA-Index waren mit Rezidivrate assoziiert
Marsh et al.[110] (1997)	40	40,2	178	"Artificial neural network model" zur Wahrscheinlichkeitsbestimmung eines Rezidivs
Schlitt et al.[105] (1999)	56,5	33*	69	vaskuläre Invasion, Tumorgöße und -anzahl, Zirrhose waren mit Rezidivrate assoziiert
Regalia et al.[112] (1998)	15,9	7,8**	132	Tumorgöße, Milan-Kriterien, kapsuläre Invasion waren mit Rezidivrate assoziiert
Roayaie et al.[106] (2004)	18,3	51,9	311	>1 Jahr zum Rezidiv, ohne Knochenmetastasen, chirurgische Metastasenbehandlung war mit längerem Überleben assoziiert
Shimoda et al.[108] (2004)	16,4	33,3	67	TACE vor LTX, adjuvante Chemotherapie war mit reduziertem Sterberisiko nach LTX assoziiert
Hemming et al.[113] (2001)	9,8	12	112	Vaskuläre Invasion war ein unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv
Leung et al.[114] (2004)	15,3	14,6	144	AFP >10ng/mL und pathologisch UCSF-Kriterien waren Prädiktoren für rezidivfreies Überleben
Margarit et al.[115] (2002)	14,5	67,5	103	vaskuläre Invasion war mit Rezidivrate assoziiert
Zavaglia et al.[116] (2005)	6,4	49	155	Makroskopische vaskuläre Invasion war mit Rezidivrate assoziiert
Yoo et al.[111] (2003)	7,6	nicht angegeben	985	5-Jahres-Überleben bei HCC lag bei 42,3%, ohne HCC 71,7% (aus UNOS Datenbank)

* minimales Follow-Up, ** geschätztes Follow-Up

Tabelle 66: Vergleichsarbeiten zum Rezidivaufreten nach LTX bei HCC (modifiziert nach Zimmerman et al. [82]).

5.2. Allgemeine Empfängermerkmale

5.2.1. Empfängeralter

Die zunehmende allgemeine Lebenserwartung sowie der immer höhere Anteil an älteren Patienten in gutem gesundheitlichen Zustand hat in den letzten Jahren in vielen Bereichen der Medizin zu einer Zunahme von Therapiestrategien bei älteren Patienten geführt, die früher nur bei jüngeren

Patienten zur Anwendung kamen [117, 118, 119, 120]. Auch als Organempfänger steht der ältere Patient zunehmend im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Auseinandersetzung [121, 122, 123]. Wir untersuchten das altersabhängige Patientenüberleben anhand von drei Altersgruppen (<50 Jahre, 50-59 Jahre, ≥ 60 Jahre). Hierbei zeigte sich, dass es keinen Unterschied machte, ob die Patienten jünger als 50 Jahre oder zwischen 50 und 59 Jahre alt waren ($p = 0,718$). Dagegen wiesen die Patienten, die 60 Jahre und älter waren, ein wesentlich schlechteres Überleben auf (≥ 60 Jahre vs. <50; $p = 0,011$, ≥ 60 Jahre vs. 50-59 Jahre; $p = 0,001$), welches sich mit zunehmender Dauer nach der Transplantation stärker ausprägte. Der statistisch stärker ausgeprägte Unterschied zwischen Patienten ≥ 60 Jahre und Patienten zwischen 50 und 59 Jahre ist vermutlich zu einem erheblichen Anteil auf eine höhere Patientenanzahl in dieser Gruppe zurückzuführen (<50 Jahre; $n = 82$, 50-59 Jahre; $n = 167$). Ähnliche Effekte wie die von uns gefundenen, sind auch in der Literatur für Patienten mit der Transplantationsindikation HCC sowie für Transplantationen weiterer Indikationen beschrieben [83, 124, 125, 126, 127, 86, 128]. Das ELTR bildete ebenfalls drei Patientengruppen (15-45 Jahre, 45-60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und berechnete jeweils ein signifikant höheres Überleben der jüngeren Patientengruppe zur nächst älteren Gruppe bei Patienten jeglicher Indikation [102]. Auch die von Pfitzmann in unserem Zentrum durchgeführte Analyse des Einflusses des Empfängeralters auf die Überlebensrate, unabhängig von der Indikation, zeigte eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren [104]. Jedoch sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass ein Lebensalter von über 60 Jahre generell mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, kritisch zu bewerten [129]. In einer Studie von Schwartz et al. (2012), die das Überleben von Patienten > 70 Jahre untersucht hat, wurde ebenfalls ein schlechteres Abschneiden der älteren Kohorte nachgewiesen [130]. Doch zeigte hier die spezifische Analyse der Patienten, die aufgrund eines HCC transplantiert wurden, ein wesentlich besseres Ergebnis. Möglicherweise ist dies auf einen höheren Anteil an Tumoren mit stärker ausgeprägter Tumorkapsel bei älteren Patienten zurückzuführen, die in der Regel einen geringeren Anteil an vaskulärer Invasion zur Folge hat [131]. Weitere Publikationen konnten keinen negativen Effekt eines erhöhten Empfängeralters nachweisen [132, 116].

Nach Betrachtung der eigenen Ergebnisse sowie der entsprechenden Literatur lässt sich eine leicht erhöhte Mortalität bei Patienten über 60 Jahren ableiten. Dennoch ist die Datenlage hierzu keineswegs eindeutig, sodass ein erhöhtes Empfängeralter derzeit nicht als Kontraindikation aufgefasst und nur im Zusammenhang mit weiteren prognostischen Parametern, wie der kardiovaskulären Ausgangssituation, bewertet werden sollte. Zudem sollte die Gesamtsituation durch bekannte prognostisch negative Parameter, wie die Anzahl an Tumorknoten und der Tumordurchmesser

sowie das Tumorgrading und der DNA-Index, genau beurteilt werden. Eventuell ist hierzu in Einzelfällen eine Biopsie zu empfehlen.

5.2.2. Geschlecht

Die Analyse unseres Patientenkollektivs, getrennt nach Empfängergeschlecht, erbrachte keinen statistischen Unterschied. Jedoch war auffällig, dass mit zunehmender Dauer nach erfolgter Transplantation der Anteil verstorbener Männer stärker anstieg. Ein geschlechtsbezogener Altersunterschied konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,160$). In der Literatur lassen sich zum Einen ebenfalls Publikationen finden, die keinen geschlechtsbezogenen Überlebensvorteil nachweisen konnten [86, 116, 126, 133]. Zum Anderen lassen sich aber auch Publikationen finden, in denen von einem reduzierten Überleben männlicher Patienten berichtet wird [83]. Insbesondere die Kombination aus männlichem Empfänger und weiblicher Spenderin wird in der Literatur als nachteilig bewertet [134]. Die ebenfalls von uns durchgeführte Analyse der verschiedenen Empfänger- und Spenderkombinationen zeigte keinen statistischen Unterschied. So wiesen die Kombination aus weiblicher Spenderin bzw. männlichem Spender bei männlichem Empfänger vergleichbare mediane Überlebenswerte auf (9,0 Jahre, 8,4 Jahre).

5.2.3. Body-Mass-Index

Die stetige Zunahme der Prävalenz an Übergewicht und Adipositas in der Allgemeinbevölkerung spiegelt sich auch in einer zunehmenden Anzahl übergewichtiger und adipöser potentieller Organempfänger nieder [135, 136]. Aus diesem Grund hat die Frage, welchen Einfluss ein erhöhter Body-Mass-Index auf das kurz- und langfristige Überleben hat, in den letzten Jahren verstärkt an Bedeutung gewonnen.

Alle drei von uns analysierten Gruppen (BMI: <25 , $25-30$, >30) zeigten nahezu gleiche Überlebenskurven, sodass kein Einfluss des Body-Mass-Index auf das Patientenüberleben abgeleitet werden konnte. Von den 19 Patienten, die einen BMI von über 35 kg/m^2 aufwiesen, sind 6 Patienten bis zum Stichtag verstorben, was ebenfalls keinen statistischen Unterschied im Überleben bedeutete. In 4 Fällen waren kardiovaskuläre Geschehen Todesursache und in 2 Fällen starben die Patienten an einem Rezidiv.

Der Einfluss des BMI auf das Empfängerüberleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Analyse der UNOS-Datenbank aus dem Jahr 2002 zeigte erst bei extremem Übergewicht ($>35 \text{ kg/m}^2$) eine erhöhte Sterblichkeit, wohingegen ein BMI von 30 bis 35 kg/m^2 keinen statistischen Einfluss zeigte [137]. Die erhöhte Sterblichkeit ließ sich ebenfalls zu einem hohen Anteil auf kardiovaskuläre Ursachen zurückführen. Eine andere Studie konnte zwar eine erhöhte Rate an

perioperativen Komplikationen bei extrem übergewichtigen Patienten (extrem adipös = BMI 37.4+/-4.8 kg/m²) nachweisen[138]. Die langfristige Sterblichkeit war jedoch ähnlich zu der der Vergleichsgruppen (nicht adipös = BMI 23.8+/-2.5 kg/m²; adipös = BMI 28.7+/-0.9 kg/m²). In dieser Arbeit ließ sich auch keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachweisen. Eine weitere Studie aus dem Jahr 1999 konnte ebenfalls eine erhöhte frühe Morbidität und Mortalität bei wiederum akzeptabler Langzeitfunktion bei stark übergewichtigen Patienten nachweisen [139]. Im Gegensatz zu vielen anderen Publikationen zeigte sich in einer dänischen Single-Center-Studie aus dem Jahr 2005 bereits ab einem BMI von 30 kg/m² (Mittel: 33.7 kg/m²; Range: 30.1–46.3 kg/m²) eine signifikant erhöhte Mortalität (p = 0,014) [140]. Allerdings war der Anteil von nur 20 Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m² recht gering. Ein Review aus dem Jahr 2007 konnte für Lebertransplantationen nachteilige Effekte auf das kurz- und langfristige Überleben ebenfalls erst ab sehr hohen BMI-Werten (35-40 kg/m²) feststellen, die wesentlich höher lagen als bei Transplantationen anderer Organe (z.B. Lungentransplantation: 30 kg/m²) [141].

In Anbetracht der momentanen Datenlage sowie der eigenen Ergebnisse erscheint es derzeit sinnvoll, erst Patienten mit extremem Übergewicht (35-40 kg/m²) als kritische Organempfänger zu bewerten und eventuell extremes Übergewicht als Kontraindikation einzustufen.

5.2.4. Wartezeit

Eine erhöhte Wartezeit stellt für jeden potenziellen Organempfänger ein Problem dar. Doch insbesondere Patienten mit HCC sind von diesem Problem betroffen, da während der gesamten Wartezeit das Risiko des Tumorwachstum sowie der Metastasierung besteht, welche die Möglichkeit der Transplantation ausschließen [142, 143].

Die von uns durchgeführte Analyse der Wartezeit zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Empfängerüberlebens. Trotzdem war auffällig, dass das kurz- und langfristige mittlere Überleben jeweils mit zunehmender Wartezeit anstieg. So lebten nach einem halben Jahr noch 96,3% der Patienten, die über 300 Tage auf ein passendes Organ gewartet hatten. Dagegen waren es bei Patienten, die innerhalb von 10 Tagen transplantiert werden konnten, nur noch 83,8%. Nach 10 Jahren lag der Unterschied bei fast 20% (<10 Tage: 40,0%, >300 Tage: 59,4%). In der Literatur ist dieser Effekt bekannt und wird auf einen hohen Anteil an Patienten zurückgeführt, die ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen und deswegen nur noch für eine Lebendspende in Frage kommen, die eine kürzere Wartezeit aufweist [144]. Dies bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv nur zum Teil. Zwar war der Anteil an Lebendspenden bei Patienten mit kurzer Wartezeit ebenfalls signifikant erhöht. Allerdings konnten wir anhand der Milan- bzw. UCSF- Kriterien kein fortgeschrittenes Tumorstadium feststellen. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2004, in der ein

Drittel der Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, eine Tumorgröße von über 5 cm aufwies, waren die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven sowie das Überleben der Patienten jedoch vergleichbar mit Patienten nach Leichenspende [145]. In einer Studie, in der Lebendspende- und Leichenspende-Empfänger das gleiche Tumorstadium (T2-Kriterium: eine Läsion von 2-5 cm oder zwei bis drei Läsionen kleiner als 3 cm) aufwiesen, konnte ebenfalls keine erhöhte Rezidivrate festgestellt werden [146].

Bei Betrachtung der eigenen Ergebnisse sowie der Literatur scheint die Wartezeit unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren (z.B. fortgeschrittenes Tumorstadium) keinen singulären Risikofaktor für eine erhöhte Rezidiventstehung sowie Mortalität darzustellen. Allerdings können insbesondere Patienten, die aufgrund ihres Tumorstadiums für eine Leichenspende nicht geeignet sind, erheblich von einer Lebendspende profitieren.

5.2.5. Grunderkrankung

Es gibt eine Vielzahl von chronischen Leber- als auch Systemerkrankungen, die in der Regel über die Entstehung einer Leberzirrhose zu einem hepatozellulären Karzinom führen können [147, 148]. Dabei hat die chronisch virale Hepatitis weltweit betrachtet den höchsten Anteil [4]. Weltweit sind Schätzungen zufolge über 50% der HCC-Erkrankungen auf eine chronische HBV-Infektion zurückzuführen [149]. Eine Studie aus dem Jahr 1981 von Beasley et al. an 22707 Chinesen in Taiwan errechnete ein relatives Risiko von 223 für die Entwicklung eines HCC bei positivem HBsAg [150]. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Möglichkeit der Impfung gegen HBV, die in immer mehr Ländern flächendeckend zur Verfügung steht, zu einem Rückgang der HCC-Erkrankungen aufgrund einer HBV-Infektion führen wird [151, 152, 153, 154 155]. Dagegen stellt die chronische HCV-Infektion, gegen die momentan noch kein Impfstoff vorhanden ist, den wichtigsten Risikofaktor für die HCC-Entstehung in westlichen Ländern dar [149, 156, 157]. Dies bestätigte sich auch in unserer Patientenpopulation, in der mit 32,8% die meisten Fälle auf eine HCV-Infektion zurückzuführen waren. Dagegen lag nur bei 12,3% unserer Patienten eine reine HBV-Infektion vor. Die HCV-assoziierte Zirrhose stellte mit einer Wahrscheinlichkeit von 7,8-28%, innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Diagnosestellung ein HCC zu entwickeln, einen der größten Risikofaktoren dar [158]. Allerdings kann Dank der Zulassung von Medikamenten, die erstmals eine Ausheilung der Infektion bei einem hohen Anteil an Patienten versprechen, auch zukünftig von einem deutlichen Rückgang an Hepatitis C bedingten hepatozellulären Karzinomen ausgegangen werden [159].

In wieweit verschiedene Grunderkrankungen einen unterschiedlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach erfolgreicher Transplantation haben, ist in der Literatur bisher nicht eindeutig geklärt. Eine von Bozorgzadeh et al. durchgeführte Studie an 71 Patienten, von denen 37 HCV-positiv waren, zeigte in der Gruppe der HCV-infizierten Patienten ein signifikant geringeres Überleben [125]. Interessanterweise konnte dieser Unterschied bei einer subgruppenspezifischen Analyse der Milan-Kriterien nur bei Patienten nachgewiesen werden, die sich außerhalb der Milan-Kriterien befanden. Bozorgzadeh et al. schlussfolgern aus diesem Ergebnis, dass die Milan-Kriterien ihre Vorhersagekraft bei Patienten ohne HCV-Infektion verlieren. Die Tatsache, dass 45 der 48 Patienten, die in der Studie von Mazzaferro et al. untersucht wurden, HCV-positiv waren, würde diese These stützen [76]. Moya et al. konnten ebenfalls ein signifikant geringeres Überleben bei Patienten mit HCV-Infektion nachweisen [160]. Ein möglicher Erklärungsansatz für das schlechtere Abschneiden der HCV-Patienten könnte sein, dass eine Reinfektion nach Transplantation aufgrund der immunsuppressiven Therapie meist zu einer beschleunigten Progression der Zirrhose führt und damit auch die HCC-Rezidiventstehung begünstigen könnte [161, 162, 163, 125].

Die von uns durchgeführte Überlebensanalyse aller Grunderkrankungen konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen. Auch die getrennte Analyse des Überlebens von Patienten mit HBV- und HCV-Infektion ergab keinen signifikanten Unterschied. Allerdings lebten nach 10 Jahren mit 57,3% wesentlich mehr Patienten, die an einer HBV-Infektion erkrankt waren, als Patienten die sich mit dem HCV infiziert hatten (43,8%).

Nach der chronischen HCV-Infektion stellt die alkoholinduzierte Zirrhose in Europa die zweithäufigste Grunderkrankung bei Patienten mit HCC dar [164, 165]. Bei einem zehnjährigen Alkoholkonsum bei Männern von > 60-80 g/Tag und bei Frauen von > 20 g/Tag liegt das Zirrhoserisiko zwischen 6 und 41% [166, 167]. Hassan et al., die in einer Arbeit aus dem Jahr 2002 Risikofaktoren für die Entstehung des HCC an der Universität von Texas untersuchten, führten ein Drittel auf starken Alkoholkonsum zurück [168]. In unserer Patientenpopulation konnten wir ebenfalls einen Anteil von 29,9% feststellen, welcher durch starken Alkoholkonsum verursacht war. Diese Patienten zeigten in der Gesamtanalyse keinen signifikanten Unterschied im Überleben im Vergleich zu Patienten, die andere Grunderkrankungen aufwiesen. Ihr mittleres Überleben lag allerdings mit 6,8 Jahren fast 3 Jahre unter dem der Patienten, die an einer viralen Zirrhose (9,7 Jahre) erkrankt waren. Im paarweisen Vergleich zeigten sie ein signifikant niedrigeres Überleben als Patienten mit kryptogener Zirrhose.

5.2.6. Child- und MELD-Score

Der Child-Score gilt heute als veraltetes Bewertungssystem bezüglich der Dringlichkeit der Lebertransplantation und ist weitestgehend durch das MELD-System abgelöst [169]. Dennoch ist er immer noch ein häufig verwendeter Score, um die Leberfunktion zu bewerten. Die von uns durchgeführte Analyse des Patientenüberlebens in Abhängigkeit vom jeweiligen Child-Score zeigte interessanterweise keine prognostische Aussagekraft ($p = 0,839$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Arbeit aus Köln, die das Überleben von lebertransplantierten Patienten aufgrund einer onkologischen Lebererkrankung untersuchte [109]. Im Kölner Kollektiv verstarben im ersten Jahr mehr Patienten mit einem Child-Score A, als Patienten, die mit Child B oder C eingestuft wurden. Auch Zavaglia et al. untersuchten das Überleben von 155 Patienten (Child-Score A: 28; B: 58; C:69) mit HCC nach Lebertransplantation auf verschiedene Prädiktoren [116]. Der Child-Score erwies sich auch hier als nicht prognostisch verwertbar ($p = 0,46$). Dagegen konnten Sánchez-Perez et al., die ebenfalls präoperative Faktoren und Modelle zur Vorhersage der Sterblichkeit nach Lebertransplantationen untersuchten, für den Child-Score (A/B vs. C) einen signifikanten Unterschied im Überleben nachweisen ($p < 0,006$) [170]. Der Child-Score erwies sich hier sogar im Vergleich mit weiteren prädiktiven Scores (Cordoba Score, MELD, UCLA) als bester Indikator für die postoperative Mortalität.

Die Einführung des (match-)MELD-Score im Dezember 2006 in Europa stellte die Vergabe postmortalen Spenderlebern auf eine neue Basis [171]. Mit der Einführung des (match-)MELD-Score 2002 in den USA kam es zu einer sechsfach stärkeren Berücksichtigung von Patienten mit HCC [80]. Während vor der MELD-Ära nur 4,6% aller transplantierten Patienten an einem HCC erkrankt waren, stieg die Zahl im Zeitraum 2002-2007 auf 26% [80].

Die Frage, ob das gegenwärtige Allokationsverfahren gerecht und sinnvoll bezüglich der Auswahl des am besten geeigneten Empfängers ist, kann leider anhand dieser Arbeit nicht beantwortet werden, da dies eines Vergleichs von Patienten mit HCC und ohne HCC bedarf, der in dieser Arbeit nicht möglich war. Trotzdem soll aufgrund des hohen Stellenwertes dieser Frage und der Tatsache, dass der größte Teil der in dieser Arbeit untersuchten Patienten auf dieser Grundlage transplantiert wurde, hierauf kurz eingegangen werden. Ein Review aus dem Jahr 2008, das das Register des United Network for Organ Sharing untersuchte, wies eine 4-Jahres-Überlebensrate von 72,7% für Patienten nach, die auf der Grundlage eines match-MELD bei HCC transplantiert wurden [80]. Bei Patienten ohne HCC lag das 4-Jahres-Überleben bei 78% und für Patienten mit HCC, aber ohne match-MELD, bei 67,8%. Auch wenn Patienten mit gematchtem MELD-Score ein leicht unterlegenes Überleben gegenüber Patienten ohne HCC aufweisen, zeigen diese Zahlen, wie wich-

tig es ist, für Patienten mit HCC gesonderte Auswahlkriterien anzuwenden. Die von uns durchgeführte Bestimmung des nicht gematchten MELD-Score zeigte, wie zu erwarten, einen hohen Anteil an Patienten mit einem sehr niedrigen MELD-Score. Über 75% der Patienten wiesen einen errechneten MELD-Score auf, der noch unter dem initialen match-MELD (<22) lag. Dies unterstreicht die Relevanz des match-MELD, da diese Patienten ohne einen gematchten MELD-Score wesentlich länger auf ein Spenderorgan hätten warten müssen und in dieser Zeit ständig von einer Tumorprogression bedroht gewesen wären. Die Untersuchung des postoperativen Überlebens anhand des errechneten MELD-Scores zeigte, dass Werte bis 20 keine prognostische Relevanz besitzen (Medianes Überleben: ≤ 10 : 10,9 Jahre, 11-20: 12,3 Jahre). Die Untersuchung von Patienten unter- und oberhalb eines errechneten MELD-Score von 20 erwies sich dagegen bezüglich des absoluten Überlebens als statistisch signifikant. Neun der 13 Patienten, die einen errechneten MELD-Score von über 31 aufwiesen, hatten einen maximalen Knotendurchmesser von unter 3 cm und nur ein Patient hatte einen Tumorknoten von mehr als 5 cm in der pathologischen Begutachtung. Dies spricht dafür, dass der hohe MELD-Score nicht durch eine Progression der Tumorerkrankung verursacht wurde.

Veränderungen in der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spenderorgane sowie neue prä- und postoperative Therapieoptionen bei Patienten mit und ohne HCC machen es erforderlich, die Allokationskriterien ständig zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen, um die optimale Verteilung der begrenzten Anzahl an Spenderorganen zu erzielen.

5.3. Einfluss des Alters und des Geschlechts des Spenders

Da sich die Organknappheit in den letzten Jahren noch weiter zugespitzt hat, verstärken sich Überlegungen, bei der Auswahl geeigneter Spender auch zunehmend solche ins Auge zu fassen, die in der Vergangenheit aufgrund ihres erhöhten Lebensalters nicht als Organspender in Betracht gezogen wurden. Daher hat die Analyse des Empfängerüberlebens in Verbindung mit der Transplantation des Organs eines älteren Spenders einen besonderen Stellenwert.

In der von uns durchgeführten Gesamtanalyse des Spenderalters bei Leichenspende konnte kein signifikanter Einfluss auf die von uns gewählten vier Altersgruppen (<30 ; 30-49; 50-69; >70) nachgewiesen werden. Dies bestätigt sich auch in der überwiegenden Zahl der hierzu veröffentlichten Publikationen. Eine Studie aus dem Jahr 2004, bei der insgesamt 7 der 106 untersuchten Leichenspender älter als 60 Jahre waren, konnte weder eine erhöhte Rate an primärer Nicht-Funktion des Transplantats noch eine vermehrte Anzahl an Retransplantationen feststellen [172]. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls kein Unterschied der Transplantat- und Patientenüberlebensraten. Eine Arbeit aus dem Jahr 2005 aus dem eigenen Haus verglich insgesamt 38 Spender mit

einem Alter von über 70 Jahren mit einer Vergleichsgruppe, die ein mittleres Alter von 37,8 Jahren aufwies [173]. Das Patientenüberleben nach einem Jahr betrug 91% in der Gruppe der über 70-Jährigen vs. 94% in der Vergleichsgruppe. Die Retransplantationsrate lag bei 10,5 % vs. 5,3 % nach sieben Jahren. Ähnlich positive Zahlen konnten von Kim et al. für Spender über 70 Jahre publiziert werden [174]. Hier lag die Überlebensrate bei 95,4% nach 1 Jahr und 89,8% nach 3 Jahren. Allerdings zeigten Empfänger, die an einer Hepatitis C erkrankt waren, deutlich schlechtere Ergebnisse (Patientenüberleben: 80% nach 1 Jahr und 40% nach 3 Jahren). Dieser Unterschied zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv ($p = 0,001$). Eine Studie aus dem Jahr 2004 aus Hannover verglich 66 Patienten, die ein Organ eines Spenders erhalten hatten, der älter als 60 Jahre war, mit 965 Patienten, die das Organ eines jüngeren Spenders erhalten hatten [175]. Auch hier unterschieden sich die Überlebensraten mit 79%, 73% und 62% nach 1, 2 und 5 Jahren nicht signifikant von denen, die das Organ eines jüngeren Spenders erhalten hatten. Zapletal et al. untersuchten das Empfängerüberleben von 5 Patienten, die das Organ eines über 80-jährigen Spenders erhalten hatten [176]. In dieser Gruppe lebten nach 1 Jahr alle 5 Patienten ohne erneut transplantiert worden zu sein.

Anhand der eigenen Ergebnisse sowie der Betrachtung der aktuellen Literatur lässt sich schlussfolgern, dass die Berücksichtigung älterer Spender angesichts des zunehmenden Organmangels eine sinnvolle Maßnahme darstellt. Trotz der positiven Ergebnisse sollte die Organqualität insbesondere bei älteren Spendern durch einen erfahrenen Transplantationschirurgen beurteilt werden.

Das Geschlecht stellt derzeit kein Kriterium bei der Verteilung der Spenderorgane dar. Dennoch gibt es einige Autoren die den Einfluss untersucht haben [177, 178, 179, 180]. Der überwiegende Teil dieser Arbeiten konnte einen negativen Effekt eines weiblichen Spenderorgans, insbesondere bei männlichem Empfänger, nachweisen. Die von uns durchgeführte Untersuchung der unterschiedlichen Geschlechtskombinationen zeigte weder in der Gesamt- noch in der paarweisen Analyse einen signifikanten Unterschied im Überleben. Rustgi et al. berichten in einer UNOS-Datenbank-Analyse aus dem Jahr 2002 von über 34000 Transplantationen, dass männliche Empfänger, die das Organ einer Frau erhalten hatten, ein 20% höheres Risiko für Transplantatverlust im Vergleich zu Männern aufwiesen, die das Organ eines Mannes erhalten hatten [181]. Allerdings sind diese Ergebnisse unter Betrachtung der von Teodorescu et al. durchgeführten Analyse der UNOS-Datenbank zu relativieren [182]. Sie konnten nachweisen, dass die weiblichen Spender älter waren und häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen litten als die männlichen Spender. Auch wenn einige Autoren einen Einfluss des Geschlechts nachweisen konnten, erscheint es unter Betrachtung der eigenen sowie des Ausmaßes verfügbarer valider Daten derzeit nicht sinnvoll das Geschlecht bei der Auswahl eines geeigneten Spenders zu berücksichtigen.

5.4. Peri- und postoperative Einflussfaktoren

An perioperativen Einflussfaktoren wurden von uns die Art der Gallenganganastomose, die kalte und warme Ischämiezeit, die Operationsdauer, der intraoperative Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma sowie die Bewertung der Organfunktion betrachtet. Postoperativ analysierten wir die Bilirubin-Konzentration am 7. postoperativen Tag und die Verweildauer auf der Intensivstation.

Von den perioperativen Faktoren erwiesen sich die Art der Gallenganganastomose ($p = 0,035$), der intraoperative Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,003$) sowie die intraoperativ festgestellte Galleproduktion ($p = 0,002$) in der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren bezüglich des Langzeitüberlebens. In der multivariaten Analyse lagen weiterhin die Art der Gallenganganastomose ($p = 0,004$) und die intraoperativ einsetzende Galleproduktion ($0,026$) innerhalb des Signifikanzniveaus. Da Gallengangskomplikationen zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen, spielt die Wahl und die technische Umsetzung der Anastomose eine entscheidende Rolle [183, 184, 185]. Die durch unser Haus maßgeblich geprägte Seit-zu-Seit Technik (auch "Technik nach Neuhaus") wird mittlerweile durch viele Autoren empfohlen, da sie insbesondere bei Anastomosenschrumpfung weiterhin einen ausreichenden Galleabfluss gewährleisten kann [186, 69, 187, 188]. Die Ergebnisse unserer Arbeiten machen deutlich, dass sie im Großteil der Fälle anderen Techniken überlegen ist. Wie auch in dieser Arbeit konnten weitere Autoren die intraoperativ einsetzende Galleproduktion als einen der frühesten Marker für eine gute Primärfunktion des Organs und folglich auch für ein erhöhtes Langzeitüberleben identifizieren [104].

5.5. Einflussfaktoren der Tumorpathologie

5.5.1. Anzahl der Tumorknoten und des Tumordurchmessers

Die grundlegenden Eigenschaften eines Tumors bei der Berücksichtigung eines passenden Empfängers stellen die Größe, die Anzahl der Einzelknoten sowie die Lokalisation des Tumors dar. Dennoch stellen die Fragen, welches Gewicht ihnen im Einzelnen beizumessen ist und welche Grenzwerte bei der Auswahl eines Empfängers zu ziehen sind, weiterhin einen wissenschaftlichen Diskurs dar. Beispielsweise konnten sowohl Zavaglia et al. als auch Dudek et al., die jeweils Kollektive mit über 100 Patienten untersuchten, weder für die Größe, noch für die Anzahl der einzelnen Tumorknoten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nachweisen [116, 189]. Dagegen erwies sich in der multivariaten Analyse die Tumorgröße bei Zhou et al., die insgesamt 67 Patienten untersuchten, als unabhängiger und statistisch signifikanter Faktor bezüglich des krankheitsfreien Überlebens [190]. 2001 veröffentlichten Yao et al. eine Arbeit, in der sie eine Erweiterung

der bestehenden Grenzen des maximalen Tumordurchmessers empfohlen [86]. Sie wiesen für Patienten mit einem solitären Tumor von $\leq 6,5$ cm, ≤ 3 Knoten mit der größten Läsion von maximal $\leq 4,5$ cm oder einem Gesamttumordurchmesser ≤ 8 cm eine Überlebensrate von 90% nach 1 Jahr und 75,2% nach 5 Jahren nach. Dagegen lag die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten, die diese Tumorgrenzwerte überschritten, bei nur 50% ($p = 0,0005$). Shetty et al. konnten dagegen bereits ab einem maximalen Tumordurchmesser von ≥ 3 cm im Explantat eine signifikant höhere Rate an Rezidiven nachweisen ($p = 0,01$) [191]. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass die Tumorgöße mit der Gefäßinvasion ($p = 0,02$) und einem multifokalen Auftreten ($p = 0,017$) korreliert und somit einen Surrogat-Marker für diese teilweise präoperativ schwer zu erkennenden Faktoren darstellt [191].

Die von uns durchgeführte univariate Analyse zeigte einen hochsignifikanten Einfluss des maximalen Tumordurchmessers auf das Gesamtüberleben ($p < 0,001$) und die Rezidivrate ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse fanden die Tumorgöße und der Tumordurchmesser keinen Eingang, um keine Kovarianz mit den Milan- bzw. UCSF-Kriterien zu erzeugen. Um eine Aussage über einen optimalen Grenzwert zu erhalten führten wir paarweise Einzelanalysen benachbarter Grenzwerte (≤ 30 mm; 31-30mm; 51-65mm; > 65 mm) durch. Hierbei zeigte sich der einzig signifikante Unterschied ($p = 0,009$) bezüglich des Patientenüberlebens zwischen Patienten, deren Tumor ≤ 30 mm war zu Patienten, deren Tumordurchmesser zwischen 31 und 50 mm lag. Dagegen konnte interessanterweise kein Unterschied ($p = 0,550$) zwischen Patienten, deren Tumordurchmesser bei 51-65 mm lag, zu Patienten, deren Tumordurchmesser über 65 mm betrug, nachgewiesen werden. Auch bei der paarweisen Rezidivanalyse zeigte sich der größte Unterschied zwischen Patienten, deren Tumor kleiner als 30 mm war, zu Patienten, deren Tumordurchmesser zwischen 31 und 50 mm lag. Dementsprechend würden wir, bei alleiniger Betrachtung des Tumordurchmessers anhand unserer Daten, einen Grenzwert von 30 mm empfehlen.

Die paarweise Überlebensanalyse des Knotendurchmessers, geschichtet nach Anzahl der Tumorknoten, unterstrich im Wesentlichen die Empfehlungen von Mazzaferro et al [76]. So lagen die einzigen beiden signifikanten Grenzwerte bei einem singulären Tumorknoten bei 50 mm ($p = 0,003$) und bei drei Tumorknoten bei 30 mm ($p = 0,028$).

Auch die Gesamtanalyse der Anzahl der Tumorknoten (1 Knoten; 2 Knoten, 3 Knoten; ≥ 4 Knoten) unabhängig vom Tumordurchmesser erbrachte in der univariaten Analyse einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens ($p < 0,001$) und der Rezidivrate ($p < 0,001$). Auffällig an dieser Analyse war zum einen der geringe Unterschied zwischen Patienten mit 1, zu Patienten mit 2 Tumorknoten und zwischen Patienten mit 3 zu Patienten mit 4 oder mehr Tumorkno-

ten. Dagegen war der Unterschied umso deutlicher zwischen Patienten, die 1 bis 2 Knoten aufwiesen, zu denen, die 3 oder mehr aufwiesen. Dies zeigte sich auch in der paarweisen Analyse, in der der einzige signifikante Unterschied zur benachbarten Gruppe bei 2 Knoten vs. 3 Knoten ($p = 0,008$) nachgewiesen werden konnte. Bei der paarweisen Analyse der Rezidivrate bestand der deutlichste Unterschied an der gleichen Stelle, lag aber knapp außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,054$). Dementsprechend würden wir anhand unserer Daten, bei alleiniger Betrachtung der Anzahl der Tumorknotenanzahl, einen Grenzwert von maximal 2 Knoten empfehlen.

Auch bezüglich der Anzahl der Tumorknoten existieren verschiedene Arbeiten mit unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der prognostischen Relevanz. So konnte eine ganze Reihe von Autoren keinen signifikanten Einfluss der Tumorknotenanzahl nachweisen [192, 116, 189, 193]. Parfitt et al. untersuchten ihr Patientenkollektiv dahingehend, ob es einen Einfluss bezüglich des Auftretens eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit vom Vorliegen eines einzelnen oder mehrerer Tumorknoten gab. Der Unterschied lag knapp außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,061$) [192]. Auch Zavaglia et al. konnten keinen signifikanten Einfluss der Anzahl der Tumorknoten auf das Patientenüberleben nachweisen ($p = 0,34$) [116]. Dagegen wiesen Iwatsuki et al., die insgesamt 344 Patienten untersuchten, einen signifikanten Einfluss der Anzahl der Tumorknoten auf das Gesamtüberleben nach ($p < 0,02$) [194]. Sie berechneten für Patienten, die drei bis vier Knoten aufwiesen, ein relatives Risiko von 1.4 und für Patienten mit mehr als vier Knoten ein relatives Risiko von 2.1 für ein verkürztes Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit nur einem oder zwei Tumorknoten. Ebenfalls ab drei Tumorknoten konnten Perez-Saboirido et al. eine signifikant erhöhte Rate an Rezidivtumoren nachweisen ($p = 0,01$). Auch Fan et al., die anhand einer Multi-Center-Studie verschiedene Auswahlkriterien an 1078 Patienten mit HCC untersuchten, konnten für die Anzahl an Tumorknoten (≤ 3 vs. > 3) einen signifikanten Einfluss ($p = 0,014$) auf das Patientenüberleben nachweisen [195].

Dass der Tumordurchmesser und die Anzahl der Tumorknoten ein fester Bestandteil für die Entscheidung über die Transplantabilität darstellen, ist unbestritten. Umso mehr sollte auch in Zukunft der Fokus auf eine möglichst genaue Bestimmung dieser Parameter gelegt werden. Satiropoulos et al., die die präoperativen Befunde der Bildgebung von 70 Patienten mit den postoperativen Befunden des Explantats verglichen, konnten feststellen, dass nur in 14,3% der Fälle der Durchmesser und in 34,2% die Anzahl der Tumorknoten korrekt bestimmt wurden [196]. Dies gilt es in Zukunft zu optimieren.

5.5.2. Milan-, UCSF- und "up-to-seven"-Kriterien

Unter Verwendung des Durchmessers des größten Tumorknotens sowie der Anzahl der Tumorknoten erfolgt die Bewertung anhand der Milan- bzw. UCSF-Kriterien, die einen wesentlichen Faktor bei der Listung eines Organempfängers darstellen [76, 86]. Wie schon die Bewertung der einzelnen Parameter, ist auch die Bewertung dieser beiden Kriterien in der Literatur nicht unumstritten. Wir konnten für die Milan- ($p < 0,001$) und auch für die UCSF-Kriterien ($p < 0,001$) in der univariaten Analyse einen hochsignifikanten Einfluss sowohl auf das Langzeitüberleben als auch auf die Rezidivrate nachweisen. In der multivariaten Analyse lagen die Milan-Kriterien weiterhin sowohl für das Patientenüberleben ($p = 0,012$) als auch für die Rezidivrate ($p = 0,010$) innerhalb des Signifikanzniveaus. Dagegen befanden sich die UCSF-Kriterien in der multivariaten Analyse außerhalb des Signifikanzniveaus (Überleben: $p = 0,177$, Rezidivrate: $p = 0,287$).

Zur besseren Bewertung dieser beiden Kriterien untersuchten wir, ebenso wie einige weitere Autoren, eine Kombination der Milan- und UCSF-Kriterien (innerhalb Milan, nur innerhalb UCSF, außerhalb UCSF). Dabei galt den Patienten, die sich schon außerhalb der Milan- aber noch innerhalb der UCSF-Kriterien befanden, ein besonderes Interesse, da diese Gruppe die Diskussion über schärfere oder liberalere Auswahlkriterien in einem besonderen Maß widerspiegelt. Parfitt et al. konnten beispielsweise zeigen, dass sowohl in der Gruppe der Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten, als auch in der Gruppe, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, signifikant seltener ein Rezidiv auftrat, als in der Gruppe, die außerhalb der UCSF-Kriterien lag ($p < 0,001$; $p = 0,001$). Der von Parfitt et al. durchgeführte Vergleich zwischen Patienten innerhalb der Milan-Kriterien und Patienten nur innerhalb der UCSF-Kriterien erbrachte ein ähnliches 2-Jahres-Überleben. Dagegen zeigte sich beim 5-Jahres- (15% vs. 83%) und 8-Jahres-Überleben (15% vs. 55%) ein signifikant schlechteres Ergebnis der UCSF-Gruppe. Die von uns durchgeführten Analysen dieser drei Gruppen zeigten bereits nach 2 Jahren einen deutlicheren Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten (84,8%) und denen, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten (65,2%). Nach 5 Jahren lag der Unterschied bei über 25% (innerhalb Milan: 75%; nur innerhalb UCSF: 48%). Die univariaten Analysen aller 3 Gruppen ergaben einen hochsignifikanten Unterschied im Überleben ($p < 0,001$). Eine multivariate Analyse wurde aufgrund des kovariaten Effekts in Bezug auf die Einzelkriterien nicht durchgeführt. Die paarweise Analyse zeigte aber ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllten und Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten ($p < 0,001$). Dagegen war kein Unterschied zwischen Patienten festzustellen, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten und denen, die außerhalb dieser lagen ($p = 0,502$). Das mediane Überleben erwies sich in der Gruppe, die außerhalb der UCSF-Kriterien lag, sogar als höher als bei den Patienten, die die UCSF-Kriterien noch

erfüllten (4,7 vs. 3,6 Jahre). Anhand dieser Zahlen müssen wir uns für eine zukünftig striktere Einhaltung der Milan- und gegen die Berücksichtigung der UCSF-Kriterien aussprechen. Rückblickend erwiesen sich die von Yao et al. propagierten weitergefassten UCSF-Kriterien als nicht ausreichend betrachtet [86]. Wie schon Parfitt et al. zeigen konnten, stellte die relativ kurze Nachbeobachtungszeit von nur 2 Jahren keine ausreichende Bewertungsgrundlage dar [197]. Auch Decaens et al. sprechen sich aufgrund eines 5-Jahres-Überlebens von unter 50% in der Gruppe der Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, gegen deren Anwendung aus [198].

Dennoch gibt es auch eine Reihe von Autoren, die die Milan-Kriterien als zu restriktiv ansehen und weitergefasste Kriterien befürworten [199, 200, 201, 202, 83]. So berechneten Duffy et al., die insgesamt 467 Patienten untersuchten, für Patienten, die anhand präoperativer Bildgebung die Milan-Kriterien erfüllten, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79% gegenüber 64% bei Patienten, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten ($p = 0,061$) [83]. Durch die pathologische Begutachtung des Explantats ergaben sich etwas höhere Überlebensraten mit einer vergleichbaren Differenz (86% vs. 71%; $p = 0,057$). Mit Blick auf diese Zahlen sprechen sich Duffy et al. für die Berücksichtigung aller Patienten aus, die nicht außerhalb der UCSF-Kriterien liegen.

Die recht unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Anwendung der Milan- und UCSF-Kriterien sind zu einem gewissen Teil auf Verwendung unterschiedlicher Ausgangsdaten zurückzuführen. So wurde in einigen Arbeiten die Einteilung durch präoperative Bildgebung und in anderen mit Hilfe der pathologischen Begutachtung des Explantats vorgenommen. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass die momentane und voraussichtlich auch zukünftig zunehmende Organknappheit zu eher restriktiveren Auswahlkriterien zwingt. Eine striktere Anwendung der Milan-Kriterien würde dazu führen, dass sich die Zahl potenziellen Organempfänger mit HCC verringert. Decaens et al. beziffern diese Reduktion auf ca. 10% [198]. Diese nachteilige Auswirkung gilt es gegenüber durchschnittlich erhöhten Überlebensdaten der transplantierten Patienten mit optimaler Ausgangssituation abzuwägen. Höchstes Ziel muss es sein, die Organempfänger jeglicher Indikation zu identifizieren, die am meisten von der Organspende profitieren. So gilt es neben den Milan- und UCSF-Kriterien weitere harte Kriterien zu identifizieren, die es unter Umständen aufgrund einer positiven prognostischen Abschätzung ermöglichen, auch Patienten zu transplantieren, die außerhalb der derzeit angewendeten Kriterien liegen.

Mazzaferro et al. zeigten in der von ihnen 2009 veröffentlichten Arbeit mit erweiterten Kriterien, dass Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen, die aber die von ihnen neu geschaffenen "up-to-seven"-Kriterien (Summe aus Anzahl und Durchmesser des größten Tumorknoten) erfüllten, ein vergleichbares Überleben zu Patienten innerhalb der Milan-Kriterien nach fünf Jahren

zeigten (innerhalb Milan: 73,3%, außerhalb Milan/ innerhalb "up-to-seven": 71,2%, außerhalb Milan/ außerhalb "up-to-seven": 48,1%). Allerdings muss beachtet werden, dass in der Gruppe der Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen und die "up-to-seven"-Kriterien erfüllten nur Patienten berücksichtigt wurden, die keine vaskuläre Invasion zeigten. Da die mikrovaskuläre Gefäßinvasion nur anhand des Explantats beurteilt werden kann, sind die "up-to-seven"-Kriterien für die prognostische Empfängerenauswahl ungeeignet. So würde deren Anwendung ohne Kenntnis einer möglichen Gefäßinvasion zu wesentlich schlechteren Ergebnissen führen, als von Mazzaferro et al. beschrieben. So berechneten sie in selbiger Arbeit für die "up-to-seven"-Gruppe mit nachgewiesener Gefäßinvasion ein 5-Jahres-Überleben von 47,4%. Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war die Erkenntnis, dass das Hazard Ratio zu versterben mit zunehmender Tumorgroße linear anstieg, dagegen bei Betrachtung der Anzahl der Tumorknoten bei über drei Tumorknoten ein Plateau erreichte. Um den präoperativen Aussagewert der "up-to-seven"-Kriterien zu überprüfen, wendeten wir sie auch auf unser Patientenkollektiv an. Allerdings muss erwähnt werden, dass uns nicht zu allen Patienten die exakten Daten zu Tumorgroße und -durchmesser vorlagen und wir deshalb nur 356 Patienten in diese Analyse einbeziehen konnten. Insbesondere Patienten mit hoher Anzahl an Tumorknoten fanden in unserer Berechnung eine weniger starke Berücksichtigung. Dennoch zeigte sich mit über 20%igen Differenz (innerhalb: 70,1%, außerhalb: 49,2%) im 5-Jahres-Überleben ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,002$). Jedoch ist zu bedenken, dass laut Mazzaferro et al. ein hoher Tumordurchmesser einen negativeren prognostischen Aussagewert hat als eine hohe Anzahl an Tumorknoten [84]. Demzufolge ist davon auszugehen, dass durch die geringere Anzahl an Patienten mit vielen Tumorknoten und die dadurch stärkere Berücksichtigung von Patienten mit einem hohen Tumordurchmesser in der Gruppe unserer Patienten, die außerhalb der "up-to-seven"-Kriterien lagen, ein schlechteres Gesamtüberleben in dieser Gruppe hervorgerufen wurde. Demzufolge ist davon auszugehen, dass in der Gruppe unserer Patienten, die außerhalb der "up-to-seven"-Kriterien lagen, ein schlechteres Überleben dadurch hervorgerufen wurde, dass die Anzahl an Patienten mit vielen Tumorknoten geringer war und daher Patienten mit hohem Tumordurchmesser stärker berücksichtigt wurden. Die Betrachtung der Patienten, die innerhalb der "up-to-seven"-Kriterien aber schon außerhalb der Milan-Kriterien lagen, zeigte ein schlechtes 5-Jahres-Überleben von nur 49,8%. Es konnte in der paarweisen Analyse kein Unterschied zwischen Patienten, die außerhalb oder innerhalb der Milan-Kriterien lagen, für die "up-to-seven"-Kriterien nachgewiesen werden ($p < 0,622$). Dies bestätigte unsere Annahme, dass die "up-to-seven"-Kriterien ohne Berücksichtigung der mikrovaskulären Gefäßinvasion, deren Bestimmung präoperativ nicht möglich ist, prognostisch ungeeignet sind, um Patienten zu transplantieren, die außerhalb der Milan-Kriterien liegen.

5.5.3. Gefäßinvasion

Sowohl die makrovaskuläre als auch die mikrovaskuläre Gefäßinvasion gelten als wichtige unabhängigen Risikofaktoren für eine reduzierte Überlebensrate nach Lebertransplantation bei hepatocellulärem Karzinom [203, 204, 197, 205, 206]. Dies bestätigte sich auch in unseren Analysen. Die 16 Patienten, bei denen nach der Transplantation eine makroskopische Gefäßinvasion festgestellt wurde, lebten im Mittel nur 1,7 Jahre nach Transplantation (keine Gefäßinvasion: 14,2 Jahre). Auch die mikroskopische Gefäßinvasion führte in unserem Patientenkollektiv in der univariaten Analyse zu einem hochsignifikant reduzierten Überleben ($p < 0,001$). Allerdings konnte in der multivariaten Analyse nur noch für die makroskopische ($p = 0,003$), aber nicht mehr für die mikroskopische Gefäßinvasion ein signifikanter Unterschied ($p = 0,143$) festgestellt werden. Bezüglich der multivariaten Analyse der Rezidivrate konnte nur für die mikroskopische Gefäßinvasion ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden ($p = 0,001$). Dagegen lag er bei der makroskopischen Gefäßinvasion knapp außerhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,051$). Bei vorliegender mikroskopischer Gefäßinvasion lebten nach 5 Jahren nur noch 48,7% (keine Gefäßinvasion: 69,8%). Iwatsuki et al., die 344 transplantierte Patienten mit HCC untersuchten, stellten bei Vorliegen einer mikrovaskulären Gefäßinvasion ein 4,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs fest [194]. Bei uns lag dieses bei 2,7. In der weiter oben zitierten Studie von Mazzaferro et al., in der vorrangig das Überleben von Patienten außerhalb der Milan-Kriterien untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen, hochsignifikant häufiger eine mikroskopische Gefäßinvasion aufwiesen ($p < 0,0001$) [84]. Auch dies zeigte sich in unserem Patientenkollektiv, sowohl für die Milan-Kriterien ($p = 0,001$) als auch für die UCSF-Kriterien ($p = 0,001$). Parfitt et al. zeigten zudem, dass eine mikrovaskuläre Invasion häufiger bei Patienten vorlag, die nur die UCSF-Kriterien erfüllten, im Vergleich zu jenen, die noch innerhalb der Milan-Kriterien lagen (56% vs. 16%; $p = 0,008$) [197]. Dagegen war die Häufigkeit in der Gruppe, die auch außerhalb der UCSF-Kriterien lag, nicht höher als in der Gruppe, die sie noch erfüllte (50% vs. 56%). Wir untersuchten ebenfalls alle drei Gruppen (innerhalb Milan, nur innerhalb UCSF, außerhalb UCSF) und konnten in der Gesamtanalyse einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Vorliegens einer mikroskopischen Gefäßinvasion nachweisen (27,2%, 36,0%, 47,9%, $p = 0,001$). Bei der gruppierten Analyse konnte allerdings kein Unterschied nachgewiesen werden (innerhalb Milan vs. nur innerhalb UCSF: $p = 0,210$, nur innerhalb UCSF vs. außerhalb UCSF: $p = 0,168$).

Unter Betrachtung der eigenen Ergebnisse sowie der aktuellen Literatur lässt sich eindeutig feststellen, dass die Gefäßinvasion einer der wichtigsten Marker für ein reduziertes Überleben ist.

Auch wenn mittels bildgebender Verfahren eine Tumordinvasion in den Hauptzweigen des Portal-systems bzw. der Lebervenen mit hoher Sicherheit festgestellt werden kann, gibt es derzeit keine Möglichkeit, eine mikroskopische Gefäßinvasion vor der Durchführung der Transplantation eindeutig festzustellen bzw. auszuschließen [207]. Auch wenn eine Biopsie möglich ist, hat sie insbesondere bei großen, multifokal wachsenden Tumoren mit heterogener Struktur bezüglich der Gefäßinvasion keine ausreichende Aussagekraft und wird zudem aufgrund des Risikos einer Tumorzellstreuung im Stichkanal nicht empfohlen [32, 203, 208, 209]. Trotzdem gibt es Bestrebungen unter Zuhilfenahme weiterer Parameter das Vorliegen einer Gefäßinvasion vorherzusagen. So konnten beispielsweise Shirabe et al. anhand des des-gamma-carboxy Prothrombins (DCP) mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 85% das Vorliegen einer Gefäßinvasion vorhersagen bzw. ausschließen [210]. Ziel muss es sein, in Zukunft möglichst genaue diagnostische Methoden zur präoperativen Evaluation zu entwickeln, die eine hohe Aussagekraft bezüglich des Vorliegens einer Gefäßinvasion besitzen.

5.5.4. Tumordifferenzierung (Tumorgrading)

Auch die Tumordifferenzierung gilt in der Literatur als prognostisch relevanter Parameter bezüglich des Langzeitüberlebens [205, 116, 190, 211, 212]. In einer früheren Arbeit unseres Hauses konnte gezeigt werden, dass ein gut differenzierter Tumor (pG1) zu einem hervorragenden Überleben von 73% nach 5 Jahren führt [213]. Dagegen lag der Anteil an überlebenden Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor (pG3) zum gleichen Zeitpunkt bei nur bei 43%. In unserer aktuellen Arbeit zeigten sich nach 5 Jahren mit 75,8% (pG1) und 43,6% (pG3) ähnliche Überlebensraten. Zavaglia et al. beschreiben sogar ein 5-Jahres-Überleben von 97% bei gut differenziertem Tumor (pG2 67%, pG3 44%, $p = 0,0015$) [116].

Eine interessante Beobachtung zeigte sich in der paarweisen Analyse, in der sich kein signifikanter Unterschied zwischen pG1- und pG2-Tumoren bezüglich des kumulativen Patientenüberlebens feststellen ließ ($p = 0,091$). Dagegen ließ sich zwischen pG2- und pG3-Tumoren ein hochsignifikanter Unterschied nachweisen ($p < 0,001$). Bei der Rezidivrate zeigten sich dagegen in der paarweisen Analyse annähernd gleich signifikante Unterschiede. Die multivariate Analyse konnte weder für das Patientenüberleben ($p = 0,057$) noch für die Rezidivrate ($p = 0,173$) einen signifikanten Unterschied nachweisen.

Jonas et al. konnten 2001 zeigen, dass die Tumordifferenzierung signifikant mit der vaskulären Gefäßinvasion korreliert [205]. So wiesen Patienten mit hoch differenzierten Tumoren (G1) nur in 15% eine Gefäßinvasion auf. Dagegen waren es bei mäßig und schlecht differenzierten Tumoren (G2/3) 52%. Auch wir konnten eine solche Korrelation für die mikrovaskuläre Gefäßinvasion

nachweisen ($p < 0,001$). Patienten mit gut differenziertem Tumor (pG1) wiesen nur in 16,7% eine Gefäßinvasion auf. Dagegen waren es bei mäßig (pG2) und schlecht (pG3) differenzierten Tumoren 32,9% und 49,4% ($p < 0,001$).

5.5.5. DNA-Index

Die Möglichkeit zur Quantifizierung des DNA-Gehalts mittels moderner Fernsehbildanalyse-systeme stellt mittlerweile ein in der Onkologie zunehmend verbreitetes zusätzliches Diagnoseverfahren dar [214]. Dabei ist es möglich, anhand des Gehalts an DNA Aussagen über die Malignität des Tumor zu treffen [215]. Der DNA-Index spiegelt dabei das Verhältnis der Menge an DNA in einer entarteten Zelle zur Menge einer normalen Zelle der gleichen Zellpopulation wider. Eine der bisher größten Arbeiten, die den Einfluss des DNA-Index auf das Überleben nach Transplantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom untersuchte, stammt aus unserem Haus [216]. In dieser Arbeit, die auf den DNA-Index von 159 Patienten zurückgreifen konnte, wurde gezeigt, dass der DNA-Index eine extrem hohe prognostische Aussagekraft besitzt. So überstieg der DNA-Index in der multivariaten Analyse (odds ratio: 11.9; 95% Konfidenzintervall: 7.1-20.0; $p < 0.0001$) sogar die Aussagekraft der Gefäßinvasion (odds ratio: 1.7; 95% Konfidenzintervall: 1.1-2.6; $p < 0.01$). In unserer Arbeit stand uns der DNA-Index von 353 Patienten zur Verfügung. Auch bei uns zeigte der DNA-Index in der multivariaten Analyse die höchste Aussagekraft (odds ratio: 4,8; 95% Konfidenzintervall: 3,2-7,2; $p < 0.001$), gefolgt von der makrovaskulären Gefäßinvasion ($p = 0,004$). Wir konnten zudem nachweisen, dass sowohl bei Erfüllung der Milan-Kriterien ($p < 0,001$) als auch bei Erfüllung der UCSF-Kriterien ($p = 0,001$), hoch signifikant mehr Patienten einen DNA-Index von unter 1,5 aufwiesen. Neben dem hepatozellulären Karzinom konnte der DNA-Index auch bei weiteren Tumorerkrankungen seine hohe prognostische Aussagekraft unter Beweis stellen [217, 218, 219, 220, 221]. Unsere Ergebnisse und die aktuell zur Verfügung stehenden Arbeiten sollten Motivation sein, weitere klinische Studien auf den Weg zu bringen. Insbesondere die Möglichkeit mittels Biopsie, unter Berücksichtigung des Problems der Tumorstreueung, den anscheinend aussagekräftigsten Faktor bezüglich des kumulativen Überlebens schon präoperativ nutzen zu können, würde völlig neue Möglichkeiten der Empfängerevaluation bieten [209]. Hierzu sollten prospektive Studien mit präoperativer Bestimmung des DNA-Index angestrebt werden.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha1-Fetoprotein	INR	international normalized ratio
AHB	Anschlussheilbehandlung	LD	Längsdurchmesser
ALG	antihumanes Lymphozytenglobulin	LTX	Lebertransplantation
ALT	Alaninaminotransferase	MELD	model for end-stage liver disease
AP	alkalische Phosphatase	MRT	Magnet[feld]resonanztomografie
AST	Aspartataminotransferase	MSCT	Mehrschicht-Spiralcomputertomografie
ATG	antihuman T-Lymphozytenglobulin	OLT	orthotope Lebertransplantation
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
BMI	body mass index	OR	odds ratio
CCC	cholangiocelluläres Carcinom	PBC	primary biliary [liver] cirrhosis
CLIP	Cancer of Liver Italian	PD	progressive disease
CO2	Kohlendioxid	PET	Positronenemissionstomografie
CT	Computertomografie	PR	partial response
DCP	des-gamma-carboxy Prothrombin	SD	stable disease
DNA	deoxyribonucleic acid	TBG	Transplantationsgesetz
EASL	European Association for the Study of the Liver	TIVA	totale intravenöse Anästhesie
EK	Erythrozytenkonzentrat	TNM	Tumor / Nodus / Metastase [-Klassifikation]
EKG	Echokardiografie	UICC	Union for International Cancer Control
ELTR	European Liver Transplantat Registrar	UNOS	United Network for Organ Sharing
FFP	fresh frozen plasma	US	Ultraschall
G	grading [Differenzierungsgrad]	USCF	University of California, San Francisco
HBsAg	hepatitis B surface antigen	UW	University of Wisconsin
HBV	Hepatitis B-Virus	y-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	hepatocelluläres Carcinom		
HCV	Hepatitis C-Virus		
HDV	Hepatitis Delta-Virus		
HLA	histocompatibility leukocyte antigen		
HNO	Hals-Nase-Ohren-[Heilkunde]		

Literaturverzeichnis

1. WHO | Cancer [Internet]. WHO. [zitiert 18. Mai 2012]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. GLOBOCAN 2008 [Internet]. [zitiert 18. Mai 2012]. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/>
3. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002;36(S1):S74–S83.
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 6. Dezember 2003;362(9399):1907–17.
5. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Februar 2005;19(1):3–23.
6. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15. Oktober 2001;94(2):290–6.
7. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, Caselmann WH. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. April 2001;7(2):208–15.
8. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen F-M, Lin W-Y, London WT. Eight-Year Follow-Up of the 90,000-Person Haimen City Cohort: I. Hepatocellular Carcinoma Mortality, Risk Factors, and Gender Differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 4. Januar 2002;11(4):369–76.
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 22. September 2011;365(12):1118–27.
10. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 15. Februar 2002;155(4):323–31.
11. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. Februar 1984;4(1 Suppl):3S–6S.
12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. September 2001;35(3):421–30.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. November 2005;42(5):1208–36.
14. Geier A, Schadde E, Müllhaupt B. [Current therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma]. *MMW Fortschr Med*. 26. Juli 2012;154(13):63-67; quiz 68-69.
15. Kudo M. Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Premalignant/Borderline Lesions. *Semin Liver Dis*. 1999;19(03):297–309.

16. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F, Maraschi A, Fiorelli G, Fargion S. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology*. Dezember 2001;34(6):1109–12.
17. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. α -fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. November 2004;127(5, Supplement 1):S108–12.
18. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. Februar 2001;48(2):251–9.
19. Lordick F, Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2010. 944 S.
20. Valls C, Cos M, Figueras J, Andía E, Ramos E, Sánchez A, Serrano T, Torras J. Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. April 2004;182(4):1011–7.
21. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D’Errico-Grigioni A, Dazzi A, Di Gioia P, Lauro A, Pinna AD. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant*. 2010;2010.
22. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. Juni 1998;27(6):1572–7.
23. Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Namimoto T, Mitsuzaki K, Abe Y, Katahira K, Takahashi M. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. Juni 1999;172(6):1547–54.
24. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. September 2002;8(9):749–61.
25. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, Takahashi M. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology*. Juli 1996;200(1):79–84.
26. Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie - Charité - Universitätsmedizin Berlin: Symptome und Diagnostik [Internet]. [zitiert 14. Dezember 2014]. Verfügbar unter: http://chirurgie-virchow.charite.de/klinik/lebertumore_und_lebermetastasen/hepatozellulaeres_karzinom/symptome_und_diagnostik/
27. Tang Z-Y. Hepatocellular carcinoma surgery--review of the past and prospects for the 21st century. *J Surg Oncol*. 1. August 2005;91(2):95–6.

28. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatol Baltim Md.* Oktober 1999;30(4):889–93.
29. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol.* September 1996;25(3):334–8.
30. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging.* Juni 2000;25(3):246–50.
31. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farages O, Valla D. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* August 2001;35(2):254–8.
32. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Januar 2000;6(1):67–72.
33. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology.* Januar 1991;178(1):253–8.
34. Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M, Joh T, Ohara H. Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma: comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol.* Juni 1999;14(6):559–65.
35. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* April 2003;23(2C):1747–53.
36. Tatarinov YS. The past and the future for cancer testing by alpha-fetoprotein. A review. *J Nucl Med Allied Sci.* September 1989;33(3 Suppl):5–11.
37. Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals. A clinical review. *Arch Intern Med.* August 1989;149(8):1741–4.
38. Trojan J, Raedle J, Zeuzem S. Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular carcinoma after treatment. *Digestion.* Juli 1998;59 Suppl 2:72–4.
39. Johnson PJ, Poon TC, Hjelm NM, Ho CS, Blake C, Ho SK. Structures of disease-specific serum alpha-fetoprotein isoforms. *Br J Cancer.* November 2000;83(10):1330–7.
40. Taketa K. AFP. *J Med Technol.* 1989;33:1380–4.
41. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* Juni 1984;86(6):1404–9.
42. Stieber AF-MP. Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. Editiones Roche; 1993.
43. Thomas L. Labor und Diagnose. 6., Aufl. Th-Books; 2005. 2016 S.
44. Tangkijvanich P, Anukularnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular

- carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*. Dezember 2000;31(4):302–8.
45. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, Del Ninno E, Colombo M. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology*. Juni 1999;29(6):1704–7.
 46. Wittekind C, Meyer H-J. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010. 315 S.
 47. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 15. August 1985;56(4):918–28.
 48. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. Dezember 1999;30(6):1434–40.
 49. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 1. Dezember 2000;89(11):2266–73.
 50. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *Tnm Klassifikation Maligner Tumoren*. Springer DE; 2002. 236 S.
 51. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*. Februar 1999;229(2):216–22.
 52. Vauthey J-N, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, Lerut J, Chapman WC, Hemming AW, Neuhaus P. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*. Mai 2007;204(5):1016-1027; discussion 1027-1028.
 53. Sappl J. Identifizierung von prognostischen Markern des Hepatozellulären Karzinoms. Validierung und Optimierung etablierter Staging Systeme sowie Konstruktion eines neuen Prognosemodells [Internet] [Text.PhDThesis]. Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012 [zitiert 14. Dezember 2014]. Verfügbar unter: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/15034/>
 54. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
 55. Strahl S, Maier KP. [Risk-classification in liver cirrhosis]. *Praxis*. 23. August 2006;95(34):1275–81.
 56. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. Januar 2003;124(1):91–6.
 57. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversible liver failure: treatment by transplantation: part 3 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. März 2013;110(10):167–73.

58. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (25.03.2011) [Internet]. [zitiert 13. September 2013]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/81697/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-Abs-1-S-1-Nrn-2-u-5-TPG>
59. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, Byrne T, Vargas HE, Mulligan D, Rakela J, Wiesner RH. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Januar 2004;10(1):36–41.
60. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology.* November 2004;127(5 Suppl 1):S261-267.
61. Carrel A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel. *JAMA.* 19. August 1983;250(7):944–53.
62. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 17. November 1979;2(8151):1033–6.
63. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMO-TRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet.* Dezember 1963;117:659–76.
64. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* September 1968;168(3):392–415.
65. Gütgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Käufer C. [Report of experience with homologous liver transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 29. August 1969;94(35):1713–7.
66. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology Baltim Md.* 1982;2(5):614–36.
67. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet.* 13. August 1994;344(8920):423–8.
68. Neuhaus P, Neuhaus R, Pichlmayr R, Vonnahme F. An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. *Res Exp Med Z Für Gesamte Exp Med Einschl Exp Chir.* 1982;180(3):239–45.
69. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* April 1994;219(4):426–34.
70. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, Belzer FO. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet.* 19. März 1988;1(8586):617–9.

71. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, Hisatake GM, Farmer DG, Emond JC, Busuttil RW. Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* November 2003;3(11):1323–35.
72. Broelsch CE, Malagó M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* November 2000;6(6 Suppl 2):S64-65.
73. Organspende und Transplantation in Deutschland 2013 | www.organspende-info.de [Internet]. [zitiert 16. Dezember 2014]. Verfügbar unter: <https://www.organspende-info.de/articles/2359>
74. Overall indication and results - European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [zitiert 19. Dezember 2014]. Verfügbar unter: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>
75. Bundesärztekammer B. Bundesärztekammer - Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG [Internet]. Bundesärztekammer. 2014 [zitiert 17. Dezember 2014]. Verfügbar unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.8858.8870>
76. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 14. März 1996;334(11):693–9.
77. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *The Oncologist.* April 2005;10(4):269–81.
78. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Oktober 2002;8(10):873–83.
79. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* September 2002;8(9):765–74.
80. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* Mai 2008;134(5):1342–51.
81. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL,. 2014 [zitiert 18. Dezember 2014]; Verfügbar unter: <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
82. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, Busuttil RW. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg Chic Ill 1960.* Februar 2008;143(2):182–188; discussion 188.

83. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DSK, Lassman C, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver Transplantation Criteria For Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded. *Ann Surg.* September 2007;246(3):502–11.
84. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* Januar 2009;10(1):35–43.
85. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, Fabregat J, Casanovas T, Torras J, Baliellas C, Ibañez L, Moreno P, Casais L. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatol Baltim Md.* Juni 1997;25(6):1485–9.
86. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 1. Juni 2001;33(6):1394–403.
87. Consensus statement on indications for liver transplantation: Paris, June 22-23, 1993. *Hepatol Baltim Md.* Juli 1994;20(1 Pt 2):63S–68S.
88. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc.* Oktober 1987;19(5 Suppl 6):4–8.
89. Mita MM, Mita A, Rowinsky EK. The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther.* August 2003;2(4 Suppl 1):S169-177.
90. Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, Jors KR, Fuchs CS, Iafrate AJ, Borger DR, Ryan DP. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 15. November 2011;117(22):5094–102.
91. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* Oktober 2005;56(1):23–46.
92. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials.* August 1996;17(4):343–6.
93. Seelos H-J. *Medizinische Informatik, Biometrie Und Epidemiologie.* Walter de Gruyter; 1997. 322 S.
94. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* Chapman & Hall; 1990. 624 S.
95. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (08.02.2013) [Internet]. [zitiert 15. September 2013]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/134365/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-Abs-1-S-1-Nrn-2-u-5-TPG>

96. Neuhaus P. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. 2., Neubearb. A. Uni-Med, Bremen; 2005. 100 S.
97. Busuttil RW, Klintmalm GB, Herausgeber. Transplantation of the Liver, 2e. 2. Aufl. Saunders; 2005. 1507 S.
98. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (first and second part). *N Engl J Med*. 12. Oktober 1989;321(15):1014-1022 and 1092-1099.
99. Rossaint R, Slama K, Jaeger M, Konrad M, Pappert D, Bechstein W, Blumhardt G, Neuhaus P, Falke KJ. Fluid restriction and early extubation for successful liver transplantation. *Transplant Proc*. August 1990;22(4):1533-4.
100. Feng L, Zhao N, Yao X, Sun X, Du L, Diao X, Li S, Li Y. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. August 2007;13(8):1125-36.
101. Cancer TIA for R on. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Hamilton SR, Aaltonen LA, Herausgeber. IARC Press; 2000. 314 S.
102. European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [zitiert 24. April 2014]. Verfügbar unter: <http://www.eltr.org/spip.php?article161>
103. OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network [Internet]. [zitiert 24. April 2014]. Verfügbar unter: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptStrat.asp>
104. Pfitzmann R. Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens: klinische Erfahrungen und Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen am Virchow-Klinikum. 2005.
105. Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, Oldhafer KJ, Schmoll E, Boeker K, Nashan B, Kubicka S, Maschek H, Tusch G, Raab R, Ringe B, Manns MP, Pichlmayr R. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Januar 1999;17(1):324-31.
106. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, Krieger NR, Schwartz ME. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: Patterns and prognosis. *Liver Transpl*. 2004;10(4):534-40.
107. Kneuert PJ, Cosgrove DP, Cameron AM, Kamel IR, Geschwind J-FH, Herman JM, Pawlik TM. Multidisciplinary Management of Recurrent Hepatocellular Carcinoma Following Liver Transplantation. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. April 2012;16(4):874-81.
108. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, Anselmo DM, Farmer DG, Yersiz H, Chen P, Dawson S, Durazo F, Han S, Goldstein LI, Saab S, Hiatt J, Busuttil RW. Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with Hepatitis C. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Dezember 2004;10(12):1478-86.

109. Reinhardt N. Onkologische Lebertransplantation am Universitätsklinikum der Universität zu Köln [Elektronische Ressource] : Ergebnisse der ersten zehn Jahre / vorgelegt von Nadine Reinhardt [Internet]. 2009. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:38m-0000000943>
110. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, Subbotin V, Casavilla A, Carr BI, Fung JJ, Iwatsuki S. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* Baltim Md. August 1997;26(2):444–50.
111. Yoo HY, Patt CH, Geschwind J-F, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Dezember 2003;21(23):4329–35.
112. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G, Montalto F, Coppa J, Mazzaferro V. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(1):29–34.
113. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. Mai 2001;233(5):652–9.
114. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, Terella A, Hertl M, Cosimi AB, Chung RT. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *Liver Transpl*. November 2004;10(11):1343–54.
115. Margarit C, Charco R, Hidalgo E, Allende H, Castells L, Bilbao I. Liver transplantation for malignant diseases: selection and pattern of recurrence. *World J Surg*. Februar 2002;26(2):257–63.
116. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoidi A, Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D, Pinzello G. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. Dezember 2005;100(12):2708–16.
117. Dienemann PDH, Hoffmann H, Herth F. Thoraxchirurgie im Alter. *Chir*. 1. Februar 2005;76(2):126–30.
118. Friedrich I, Simm A, Kötting J, Thölen F, Fischer B, Silber R-E. Cardiac surgery in the elderly patient. *Dtsch Arztebl Int*. Juni 2009;106(25):416–22.
119. Ballotta E, Da Giau G, Militello C, Terranova O, Piccoli A. Major elective surgery for vascular disease in patients aged 80 or more: perioperative (30-day) outcomes. *Ann Vasc Surg*. November 2007;21(6):772–9.
120. Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsstand - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 9. Mai 2014]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen_/lrbev01.html;jsessionid=D598E7DAEBD0A314C7F2EFF2378E6CBB.cae2
121. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, Steers JL, Harnois DM, Kramer DJ. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc*. November 2009;84(11):973–8.

122. Mahidhara R, Bastani S, Ross DJ, Saggar R, Lynch J 3rd, Schnickel GT, Gjertson D, Beygui R, Ardehali A. Lung transplantation in older patients? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Februar 2008;135(2):412–20.
123. Weiss ES, Nwakanma LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* Februar 2008;27(2):184–91.
124. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, Jung GJ, Molmenti EP, Fasola CG, Goldstein RM, Gonwa TA, Klintmalm and GB. The Elderly Liver Transplant Recipient: A Call for Caution. *Ann Surg.* Januar 2001;233(1):107–13.
125. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, Tsoulfas G, Younan D, Kashyap R, Jain A, Mantry P, Maliakkal B, Khorana A, Schwartz S. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transpl.* 1. Juni 2007;13(6):807–13.
126. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Álvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Liver Transplant Recipients Older Than 60 Years Have Lower Survival and Higher Incidence of Malignancy. *Am J Transplant.* 1. November 2003;3(11):1407–12.
127. Collins BH, Pirsch JD, Becker YT, Hanaway MJ, Van der Werf WJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Odorico JS, Levenson G, Musat A, Armbrust M, Becker BN, Sollinger HW, Kalayoglu M. Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation.* 15. September 2000;70(5):780–3.
128. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg.* Oktober 1998;228(4):479–90.
129. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, Wiesner RH, Lake JR. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 27. August 1998;66(4):500–6.
130. Schwartz JJ, Pappas L, Thiesset HF, Vargas G, Sorensen JB, Kim RD, Hutson WR, Boucher K, Box T. Liver transplantation in septuagenarians receiving model for end-stage liver disease exception points for hepatocellular carcinoma: The national experience. *Liver Transpl.* 1. April 2012;18(4):423–33.
131. Huang J, Li B-K, Chen G-H, Li J-Q, Zhang Y-Q, Li G-H, Yuan Y-F. Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* September 2009;13(9):1627–35.
132. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Voss BJ, Armbrust MJ, Reed A, Knechtle SJ, Sollinger HW, Belzer FO. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation.* Februar 1991;51(2):431–3.
133. Grasso A, Stigliano R, Morisco F, Martines H, Quaglia A, Dhillon AP, Patch D, Davidson BR, Rolles K, Burroughs AK. Liver transplantation and recurrent hepatocellular carcinoma: predictive value of nodule size in a retrospective and explant study. *Transplantation.* 15. Juni 2006;81(11):1532–41.
134. Kahn D, Gavalier JS, Makowka L, van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci.* August 1993;38(8):1485–8.

135. Gesundheit in Deutschland - gesundheitsbericht_daten.pdf [Internet]. [zitiert 9. Mai 2014]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheitsbericht_daten.pdf?__blob=publicationFile
136. Broschüre Gesundheit auf einen Blick - BroschuereGesundheitBlick0120011099004.pdf [Internet]. [zitiert 9. Mai 2014]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/BroschuereGesundheit-Blick0120011099004.pdf?__blob=publicationFile
137. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepato Baltim Md*. Januar 2002;35(1):105–9.
138. Nair S, Cohen DB, Cohen MP, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ. Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. März 2001;96(3):842–5.
139. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant*. Februar 1999;13(1 Pt 2):126–30.
140. Hillingsø JG, Wettergren A, Hyoudo M, Kirkegaard P. Obesity increases mortality in liver transplantation--the Danish experience. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. November 2005;18(11):1231–5.
141. Hasse J. Pretransplant obesity: a weighty issue affecting transplant candidacy and outcomes. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. Oktober 2007;22(5):494–504.
142. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl*. 1. Juli 2003;9(7):684–92.
143. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, Gores G. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: Outcome with chemoembolization. *Liver Transpl*. 1. März 2004;10(3):449–55.
144. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. November 2004;127(5 Suppl 1):S277-282.
145. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, Emre S, Miller CM, Schwartz ME. Adult Living Donor Liver Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. Februar 2004;239(2):142–9.
146. Chao SD, Roberts JP, Farr M, Yao FY. Short waitlist time does not adversely impact outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Juni 2007;7(6):1594–600.
147. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci*. Juli 1991;36(7):962–72.
148. Colombo M, Sangiovanni A. Etiology, natural history and treatment of hepatocellular carcinoma. *Antiviral Res*. Oktober 2003;60(2):145–50.

149. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta L a. M. Epidemiology, Risk Factors, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 1. Juni 2002;963(1):13–20.
150. Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S. HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS: A Prospective Study of 22 707 Men in Taiwan. *The Lancet.* 21. November 1981;318(8256):1129–33.
151. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine.* 1995;13 Suppl 1:S47-49.
152. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* Dezember 2005;34(6):1329–39.
153. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.* 26. Juni 1997;336(26):1855–9.
154. Chang M-H. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* Oktober 2003;23(5):309–14.
155. Wichajarn K, Kosalaraksa P, Wiangnon S. Incidence of hepatocellular carcinoma in children in Khon Kaen before and after national hepatitis B vaccine program. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* September 2008;9(3):507–9.
156. Caselmann WH, Alt M. Hepatitis C virus infection as a major risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1996;24(2 Suppl):61–6.
157. Colombo M, Sangiovanni A. Etiology, natural history and treatment of hepatocellular carcinoma. *Antiviral Res.* Oktober 2003;60(2):145–50.
158. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* Mai 2004;53(5):744–9.
159. Lancet T. Hepatitis C: only a step away from elimination? *The Lancet.* 27. März 2015;385(9973):1045.
160. Moya A, Berenguer M, Aguilera V, Juan FS, Nicolás D, Pastor M, López-Andujar R, Rayón M, Orbis F, Mora J, De Juan M, Carrasco D, Vila J-J, Prieto M, Berenguer J, Mir J. Hepatocellular carcinoma: Can it be considered a controversial indication for liver transplantation in centers with high rates of hepatitis C? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* November 2002;8(11):1020–7.
161. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl.* 1. November 2003;9(11):S44–7.
162. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Minerva Gastroenterol Dietol.* März 2004;50(1):51–9.

163. Saxena R, Ye MQ, Emre S, Klion F, Nalesnik MA, Thung SN. De novo hepatocellular carcinoma in a hepatic allograft with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl Surg.* 1. Januar 1999;5(1):81–2.
164. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer.* 15. Dezember 2010;127(12):2893–917.
165. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Ärztebl Int.* 14. Februar 2014;111(7):101–6.
166. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* August 2004;24(3):217–32.
167. Lu X-L, Luo J-Y, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao H-L, Zhang X-D, Dong N. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol WJG.* 15. August 2004;10(16):2423–6.
168. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology Baltim Md.* November 2002;36(5):1206–13.
169. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RAF, Kim WR. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 1. Juli 2001;7(7):567–80.
170. Sánchez-Perez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, González-Poveda I, González-Sánchez A, Aranda JM, De la Fuente A. Preoperative Factors and Models Predicting Mortality in Liver Transplantation. *Transplant Proc.* April 2005;37(3):1499–501.
171. Pascher A, Neuhaus P. The Liver Transplant Program at the Charité Berlin. *Clin Transpl.* 2010;187–94.
172. Zhao Y, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Use of elderly donors (> 60 years) for liver transplantation. *Asian J Surg Asian Surg Assoc.* April 2004;27(2):114–9.
173. Mogl M GM. gms | 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie | Lebertransplantation mit Spenderorganen älter als 70 Jahre [Internet]. [zitiert 3. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.egms.de/static/de/meetings/dgch2005/05dgch618.shtml>
174. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, Ishitani MB, Nyberg SL, Rosen CB. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* Januar 2005;18(1):73–7.
175. Neipp M, Bektas H, Lueck R, Ceylan D, Becker T, Klempnauer J, Nashan B. Liver transplantation using organs from donors older than 60 years. *Transpl Int.* 1. September 2004;17(8):416–23.
176. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, Bechstein WO. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc.* März 2005;37(2):1182–5.

177. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 27. Dezember 1996;62(12):1784–7.
178. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, Fung JJ, Tzakis AG, Starzl TE. Effect of Donor Age and Sex on the Outcome of Liver Transplantation. *Hepatology* Baltim Md. Dezember 1995;22(6):1754–62.
179. Kahn D, Gavalier JS, Makowka L, van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci*. August 1993;38(8):1485–8.
180. Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice. *World J Hepatol*. 27. November 2013;5(11):603–11.
181. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Juni 2002;8(6):514–8.
182. Teodorescu HN, Burlui V, Leca PD. Gnathosonic analyser. *Med Biol Eng Comput*. Juli 1988;26(4):428–31.
183. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. Januar 1994;219(1):40–5.
184. Khuroo MS, Ashgar H Al, Khuroo NS, Khan MQ, Khalaf HA, Al-Sebayel M, Din Hassan MG El. Biliary disease after liver transplantation: the experience of the King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh. *J Gastroenterol Hepatol*. Februar 2005;20(2):217–28.
185. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, Kwo P, Lehman GA. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc*. Februar 2002;55(2):224–31.
186. Neuhaus P, Platz KP. Liver transplantation: newer surgical approaches. *Baillière's Clin Gastroenterol*. September 1994;8(3):481–93.
187. Hetzer R, Neuhaus P, Pfitzmann R. Organtransplantation. Walter de Gruyter; 2001. 270 S.
188. Chok KSH, Chan SC, Cheung TT, Chan ACY, Sharr WW, Fan ST, Lo CM. Outcomes of side-to-side conversion hepaticojejunostomy for biliary anastomotic stricture after right-liver living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. Februar 2013;12(1):42–6.
189. Dudek K, Kornasiewicz O, Remiszewski P, Kobryń K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Górnicka B, Zieniewicz K, Krawczyk M. Impact of Tumor Characteristic on the Outcome of Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc*. Oktober 2009;41(8):3135–7.

190. Zhou J, Fan J, Wu Z, Qiu S, Huang X, Yu Y, Wang Z, Sun J, Xiao Y, He Y, Yang G, Song K, Yuan Z, Wang Y, Tang Z. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma at the Liver Cancer Institute of Fudan University, China. *Chin Med J (Engl)*. 20. April 2005;118(8):654–9.
191. 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 hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Juli 2004;10(7):911–8.
192. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, Quan D, McAllister V, Ghent C, Levstik M, McLean C, Chakrabarti S, Garcia B, Driman DK. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. April 2007;13(4):543–51.
193. Wl Z, Yj Z, Xg C, Zy S. Risk factors for fatal recurrence of hepatocellular carcinoma and their role in selecting candidates for liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Int*. 7(2):145–51.
194. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, Madariaga JR, Carr B, Fung JJ, Starzl TE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. Oktober 2000;191(4):389–94.
195. Fan J, Yang G-S, Fu Z-R, Peng Z-H, Xia Q, Peng C-H, Qian J-M, Zhou J, Xu Y, Qiu S-J, Zhong L, Zhou G-W, Zhang J-J. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol*. Oktober 2009;135(10):1403–12.
196. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti E, Paul A, Nadalin S, Brokalaki E, Kühl H, Dirsch O, Lang H, Broelsch CE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation*. 27. Februar 2005;79(4):483–7.
197. Parfitt JR, Marotta P, AlGhamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, Quan D, McAllister V, Ghent C, Levstik M, McLean C, Chakrabarti S, Garcia B, Driman DK. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: Use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl*. 1. April 2007;13(4):543–51.
198. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard P-H, Boillot O, Sulpice L, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux G-P, Dharancy S, Chazouilleres O, Cherqui D, Duvoux C. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl*. 1. Dezember 2006;12(12):1761–9.
199. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Omar OS, Bockhorn M, Brokalaki EI, Lang H, Frilling A, Broelsch CE, Malagó M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan but within the UCSF criteria. *Eur J Med Res*. 30. November 2006;11(11):467–70.

200. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* März 2007;13(3):391–9.
201. Chen JWC, Kow L, Verran DJ, McCall JL, Munn S, Balderson GA, Fawcett JW, Gow PJ, Jones RM, Jeffrey GP, House AK, Strasser SI. Poorer survival in patients whose explanted hepatocellular carcinoma (HCC) exceeds Milan or UCSF Criteria. An analysis of liver transplantation in HCC in Australia and New Zealand. *HPB.* 1. Februar 2009;11(1):81–9.
202. Patel SS, Arrington AK, McKenzie S, Mailey B, Ding M, Lee W, Artinyan A, Nissen N, Colquhoun SD, Kim J. Milan Criteria and UCSF Criteria: A Preliminary Comparative Study of Liver Transplantation Outcomes in the United States. *Int J Hepatol.* 22. August 2012;2012:e253517.
203. Shah SA, Tan JCC, McGilvray ID, Cattral MS, Levy GA, Greig PD, Grant DR. Does microvascular invasion affect outcomes after liver transplantation for HCC? A histopathological analysis of 155 consecutive explants. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* April 2007;11(4):464–71.
204. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer.* 1. Februar 2000;88(3):538–43.
205. 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.* 1. Mai 2001;33(5):1080–6.
206. 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 hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Juli 2004;10(7):911–8.
207. Lin J, Zhou K, Wang J, Yan Z. [Portal vein involvement by hepatocellular carcinoma: diagnosis with three-dimensional contrast-enhanced MR angiography]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2. Februar 2005;85(5):308–12.
208. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels J a. C, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* November 2008;57(11):1592–6.
209. Lopez KT, Kuwada SK, Wong LL. Consequences of needle tract seeding of hepatocellular cancer after liver transplant. *Clin Transplant.* August 2013;27(4):E400-406.
210. Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Aishima S-I, Maehara Y. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin. *J Surg Oncol.* 1. März 2007;95(3):235–40.
211. Zheng S, Xu X, Liang T, Wang W, Shen Y, Zhang M, Wu J, Lu A, Shao Z. [Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: prognostic analysis of 89 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1. April 2005;43(7):450–4.

212. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Wright F, Steinberg T, Bennett W, Kam I. Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Transpl Int.* 1. September 2007;20(9):747–53.
213. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, Langrehr J, Neuhaus P. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Prognostic Parameters. *Transplant Proc.* Mai 2005;37(4):1693–4.
214. Die Bedeutung der statischen DNA- Zytometrie in Diagnostik und Therapie: 21. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer [Internet]. [zitiert 5. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/5790/Die-Bedeutung-der-statischen-DNA-Zytometrie-in-Diagnostik-und-Therapie-21-Interdisziplinaeres-Forum-der-Bundesaerztekammer-Fortschritt-und-Fortbildung-in-der-Medizin-vom-27-bis-30-November-1996>
215. Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Klöppel G, Remmele W, Dalquen P, Kreipe H-H. *Pathologie: Zytopathologie.* Springer-Verlag; 2011. 673 S.
216. Jonas S, Al-Abadi H, Benckert C, Thelen A, Hippler-Benscheid M, Saribeyoglu K, Radtke B, Pratschke J, Neuhaus P. Prognostic significance of the DNA-index in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg.* Dezember 2009;250(6):1008–13.
217. Zeng W-J, Liu G-Y, Xu J, Zhou X-D, Zhang Y-E, Zhang N. Pathological characteristics, PCNA labeling index and DNA index in prognostic evaluation of patients with moderately differentiated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG.* Dezember 2002;8(6):1040–4.
218. Kamphues C, Al-Abadi H, Dürr A, Al-Abadi N, Schricke D, Bova R, Müller V, Stenzinger A, Klauschen F, Seehofer D, Neuhaus P, Bahra M. DNA index as a strong prognostic factor in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head: results of a 5-year prospective study. *Pancreas.* Juli 2013;42(5):807–12.
219. Susini T, Olivieri S, Molino C, Amunni G, Rapi S, Taddei G, Scarselli G. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical carcinoma: 10-year results of a prospective study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Mai 2011;21(4):678–84.
220. Kamphues C, Al-Abadi N, Dürr A, Bova R, Klauschen F, Stenzinger A, Bahra M, Al-Abadi H, Neuhaus P, Seehofer D. The DNA index is a strong predictive marker in intrahepatic cholangiocarcinoma: the results of a five-year prospective study. *Surg Today.* Juli 2014;44(7):1336–42.
221. Rzymowska J, Skierski J, Kurylcio L, Dyrda Z. DNA index as prognostic factor in breast cancer. *Neoplasma.* 1995;42(5):239–42.

Abbildungsverzeichnis

1. Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein Leberzellkarzinom	4
2. HCC in Leberzirrhose, Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT)	3
3. HCC in Leberzirrhose, Magnetresonanztomographie (MRT)	5
4. Anzahl der orthotopen Lebertransplantationen (OLT) am Transplantationszentrum Berlin. .	12
5. Häufigkeitsverteilung entsprechend der Wartezeit	18
6. Häufigkeitsverteilung entsprechend der Grunderkrankungen.....	18
7. Häufigkeitsverteilung entsprechend der Wahl der Gallenganganastomose.	22
8. Bilirubinwert am 7. postoperativen Tag.....	24
9. Häufigkeitsverteilung entsprechend des Tumordurchmessers	26
10. Häufigkeitsverteilung entsprechend der Einteilung Milan- und UCSF-Kriterien	26
11. Gesamtes Patienten- und Organüberleben über 20 Jahre.....	30
12. Rezidivrate über nach LTX.	31
13. Zeitraums zwischen LTX und Rezidivdiagnose.	31
14. Zeitraums zwischen Rezidivdiagnose und Tod.....	29
15. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom Child-Score	34
16. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom MELD-Wert	35
17. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Art der Leberspende.....	35
18. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von Anzahl an Tumorknoten.....	43
19. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Anzahl an Tumorknoten.....	44
20. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom maximalen Knotendurchmesser	45
21. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom maximalen Knotendurchmesser	45
22. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit der Milan-Kriterien	48
23. Anteil an verstorbenen Patienten pro Jahr über 10 Jahre entsprechend der Milan-Kriterien..	48
24. Rezidivrate über 10 Jahre entsprechend der Milan-Kriterien	49
25. Patientenüberleben über 10 Jahre entsprechend der UCSF-Kriterien.....	49
26. Anteil an verstorbenen Patienten pro Jahr über 10 Jahre entsprechend der UCSF-Kriterien .	50
27. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit der UCSF-Kriterien	50
28. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF- Kriterien	51
29. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF- Kriterien	52
30. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to- seven"-Kriterien	53

31. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit Kombination aus Milan- und "up-to-seven"- Kriterien	54
32. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von Satellitenknoten.....	55
33. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von Satellitenknoten	55
34. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum.....	56
35. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum.....	56
36. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion ...	57
37. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer makroskopischen Gefäßinvasion ..	57
38. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion	58
39. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer makroskopischen Gefäßinvasion.....	58
40. Zusammenhang von mikroskopischer Gefäßinvasion und einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien	59
41. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung.	59
42. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung	60
43. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom DNA-Index.....	60
44. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom DNA-Index.....	61
45. Zusammenhang von Milan-Kriterien und DNA-Index	61
46. Zusammenhang von UCSF-Kriterien und DNA-Index	62
47. Patientenüberleben nach Lebertransplantation. Daten des ELTR im Vergleich zu den eigenen Daten für Transplantationen nach HCC.....	64

Tabellenverzeichnis

1. Verschiedene Staging Systeme des HCC	8
2. Kriterien des Child-Pugh-Score	8
3. Überlebensraten entsprechend des Child-Pugh-Scores.....	8
4. Geschätzte 3-Monats-Mortalität anhand des Meld-Scores	9
5. Indikationen der verschiedenen Immunsuppressiva	13
6. Häufigkeitsverteilung entsprechend der Grunderkrankungen.....	18
7. Unterschiede zwischen Leichen- und Lebendspende.....	21
8. Operative Parameter der Transplantation.....	23
9. Intraoperative Galleproduktion	23
10. Postoperative intensivmedizinische Behandlungsdauer.....	25
11. Differenzierungsgrade (Grading) des hepatozellulären Karzinoms.....	27
12. Pathologische Parameter des explantierten Organs für das Gesamtkollektiv.....	28
13. Pathologische Parameter des explantierten Organs für Leichen- und Lebendspende	29
14. Gesamtes Patienten- und Organüberleben über 20 Jahre nach LTX	30
15. Rezidivrate über 10 Jahre nach LTX.....	31
16. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisation des Rezidivs.....	31
17. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom Child-Score	34
18. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom MELD-Wert	35
19. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Art der Leberspende.....	35
20. Überlebenszeit verschiedener Geschlechtszuordnungen von Empfänger und Spender.....	37
21. Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression) sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der perioperativen Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben.....	42
22. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von Anzahl an Tumorknoten.....	43
23. Paarweise Analyse des Einfluss der Anzahl der Tumorknoten auf das Patientenüberleben ..	43
24. Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten.....	43
25. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Anzahl an Tumorknoten.....	44
26. Paarweise Analyse des Einflusses der Anzahl der Tumorknoten auf die Rezidivrate.....	44
27. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom Knotendurchmesser.....	45
28. Paarweise Analyse des Einflusses des maximalen Knotendurchmessers auf das Patientenüberleben.	45
29. Patientenüberlebens in Abhängigkeit vom maximalen Knotendurchmesser.....	45
30. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom Knotendurchmesser.....	45
31. Paarweise Analyse des Einflusses des max. Knotendurchmessers auf die Rezidivrate.....	46

Tabellenverzeichnis

32. Schichtweise Berechnung des Überlebens verschiedener Knotendurchmesser für unterschiedliche Anzahlen von Knoten.....	47
33. Paarweise Analyse des Einflusses des max. Tumordurchmessers auf signifikante Überlebensunterschiede für unterschiedliche Schichten (Anzahl der Tumorknoten).....	47
34. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit der Milan-Kriterien	48
35. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit der Milan-Kriterien.....	49
36. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit der UCSF-Kriterien.....	49
37. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit der UCSF-Kriterien	50
38. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien	51
39. Paarweise Analyse auf signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.....	51
40. Patientenüberlebens in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien...	51
41. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien	52
42. Paarweise Analyse auf signifikante Rezidivunterschiede in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und UCSF-Kriterien.....	52
43. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.	53
44. Paarweise Analyse auf signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.....	53
45. Patientenüberleben in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.	53
46. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien	54
47. Paarweisen Analyse auf signifikante Rezidivunterschiede in Abhängigkeit einer Kombination aus Milan- und "up-to-seven"-Kriterien.....	54
48. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von Satellitenknoten n.....	55
49. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von Satellitenknoten	55
50. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum.....	56
51. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom lobären Tumorwachstum.....	56
52. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion ...	57
53. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit einer makroskopischen Gefäßinvasion ..	57
54. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion	58

Tabellenverzeichnis

55. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit einer makroskopischen Gefäßinvasion.....	58
56. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung	59
57. Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung.....	59
58. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung	60
59. Patientenüberleben über 10 Jahre in Abhängigkeit vom DNA-Index.....	60
60. Rezidivrate über 10 Jahre in Abhängigkeit vom DNA-Index	61
61. Zusammenhang von Milan-Kriterien und DNA-Index	61
62. Zusammenhang von UCSF-Kriterien und DNA-Index	62
63. Ergebnisse der multivariaten Analyse sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der tumorpathologischen Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben.....	63
64. Ergebnisse der multivariaten Analyse sowie der univariat bestimmten Ergebnisse der tumorpathologischen Einflussfaktoren auf die Rezidivrate	63
65. Patientenüberleben über 10 Jahre mit Angabe der Größe des jeweiligen Patientenkollektivs und des Publikationsdatums.	65
66. Vergleichsarbeiten zum Rezidivaufreten nach LTX bei HCC.....	66

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bruno Kossmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Klinische Erfahrungen und Ergebnisse der Lebertransplantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten werden von mir verantwortet.

Der größte Teil, der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten, wurde von verschiedenen Mitarbeitern der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin ermittelt und in die Datenbank "Proton" (Microsoft® Access97®) eingegeben. Die statistische Auswertung und Interpretation dieser Daten erfolgte von mir eigenhändig ohne die Hilfe Dritter.

Bis zum heutigen Tag sind keine in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse Gegenstand weiterer Publikation. Ich versichere, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

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

Datum:

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Peter Neuhaus, Herrn Prof. Johann Pratschke sowie meinem Doktorvater Herrn Prof. Daniel Seehofer für die Überlassung des hochinteressanten Themas sowie die zuverlässige Betreuung.

Weiterer Dank gilt Frau Dr. Safak Gül-Klein und Herrn Dr. Maxim Nebrig für die Betreuung, die zahlreichen Tipps und Ideen bei der Erstellung.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei allen an der Datenerhebung beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht nur das Studium und diese Arbeit ermöglicht, sondern mich in allen Lebenslagen unterstützt haben sowie Teresa, die mir ebenfalls in jeder Hinsicht zur Seite stand.