

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Lebertransplantation bei Patienten mit
cholangiozellulärem Karzinom: Eine retrospektive
Studie an der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Pia-Charlotte Raddatz

aus

Hildesheim

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Rentsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Florian Löhe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Moritz Drefs

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Cholangiozelluläres Karzinom.....	7
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	8
1.1.2 Stadien und Klassifikation	10
1.1.3 Therapie und Prognose.....	12
1.2 Hepatozelluläres Karzinom	13
1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	14
1.2.2 Stadien und Klassifikation	16
1.2.3 Therapie und Prognose.....	17
1.3 Lebertransplantation.....	19
1.3.1 Lebertransplantation aktuell in Deutschland.....	20
1.3.2 Lebertransplantation als Therapie des hepatozellulären Karzinoms	22
1.4 Stand der Forschung: Lebertransplantation bei CCC.....	25
1.4.1 Perihiläre Tumore	25
1.4.2 Intrahepatische Tumore	27
1.4.3 Neue Forschungsaspekte	28
2 Fragestellung und Zielsetzung	31
3 Methodik	33
3.1 Studiendesign	33
3.1.1 Patientenkollektiv.....	33
3.1.2 Überlebenszeitanalyse	33
3.1.3 Risikostratifizierung	34
3.2 Datenerfassung	36
3.3 Statistische Methoden	36
3.3.1 Auswertungssoftware	36
3.3.2 Quantitative Auswertung	36
4 Ergebnisse	39
4.1 Studienpopulation – Patientencharakteristika.....	39
4.2 Überleben nach Lebertransplantation bei maligner Leberentität	43
4.3 Risikostratifizierung der Kontrollgruppe HCC_2011-2014.....	44
4.3.1 Einfluss der Selektion nach MILAN-Kriterien auf den Transplantationserfolg bei HCC-Patienten.....	44

Inhaltsverzeichnis

4.3.2	Einfluss präoperativer Tumorfreiheit durch neoadjuvante Therapie auf den Transplantationserfolg bei HCC-Patienten	46
4.4	Risikostratifizierung der Studiengruppe CCC	47
4.4.1	Einfluss der Tumorlokalisation auf den Transplantationserfolg bei CCC-Patienten.....	48
4.4.2	Einfluss von vaskulärer/perineuraler Invasion auf den Transplantationserfolg bei CCC-Patienten.....	49
5	Diskussion.....	51
5.1	Diskussion der Fragestellung.....	51
5.2	Diskussion der Methodik	52
5.2.1	Diskussion des Studiendesigns	52
5.2.2	Diskussion der Auswertungsverfahren	54
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.3.1	Studienpopulation und Patientencharakteristika	55
5.3.2	Überlebenszeitvergleich von CCC- und HCC-Patienten	56
5.3.3	Stratifizierung der HCC-Patienten anhand der MILAN-Kriterien	58
5.3.4	Stratifizierung der HCC-Patienten nach T0-Stadium bei Transplantation.....	60
5.3.5	Stratifizierung der CCC-Patienten anhand der Tumorlokalisation	61
5.3.6	Stratifizierung der CCC-Patienten nach Tumorinvasion.....	62
5.3.7	Wertung und Ausblick	63
6	Zusammenfassung.....	65
	Literaturverzeichnis.....	69
	Danksagung	77
	Eidesstattliche Versicherung	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Anatomische Einteilung der cholangiozellulären Karzinome und Bismuth-Klassifikation perihilärer Tumore.	7
Abbildung 1.2: Der Einfluss von Risikofaktoren auf die Entstehung eines HCCs in der Leber.	15
Abbildung 1.3: Die BCLC-Klassifikation hepatozellulärer Karzinome. Model. nach [63].	18
Abbildung 1.4: Lebertransplantationen in Deutschland von 2011 bis 2018. Grafik aus dem Tätigkeitsbericht der DSO 2018 [75].	20
Abbildung 1.5: Die sechs häufigsten Diagnosen bei Aufnahme auf die Warteliste für Lebertransplantation 2018. Grafik aus dem Tätigkeitsbericht der DSO, 2018 [75].	21
Abbildung 1.6: Altersentwicklung von Organspendern und -empfängern im Eurotransplant-Gebiet. Grafik aus dem Statistikreport von Eurotransplant (14.01.2021) [77].	21
Abbildung 4.1: Flussdiagramm zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien von der primären Datenbankrecherche bis zur finalen Analyse des Untersuchungskollektivs.	39
Abbildung 4.2: Grafische Darstellung der mittleren Transplantationszeitpunkte für die drei Kohorten der Beobachtungsstudie.	40
Abbildung 4.3: Kaplan-Meier Kurven für die Überlebenszeit von 95 Patienten mit maligner Leberentität nach kurativer Organtransplantation.	44
Abbildung 4.4: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten und HCC-Patienten, die innerhalb/außerhalb der MILAN-Kriterien eine LTX erhielten.	46
Abbildung 4.5: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten und HCC-Patienten, stratifiziert nach Stadium T0 vs. T1-T4 zum Zeitpunkt der LTX durch neoadjuvante Therapie.	47
Abbildung 4.6: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten, stratifiziert nach Lokalisation des Tumors, und HCC-Patienten.	48
Abbildung 4.7: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten, stratifiziert nach vaskulärer/perineuraler Invasion des Tumors, und HCC-Patienten.	49

Abkürzungsverzeichnis

CCC	cholangiozelluläres Karzinom
iCCC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
pCCC	perihiläres cholangiozelluläres Karzinom
dCCC	distales cholangiozelluläres Karzinom
HCC	hepatozelluläres Karzinom
LTX	Lebertransplantation
z.B.	zum Beispiel
LMU	Ludwigs-Maximilians-Universität
ASIR	altersstandardisierte Inzidenzrate
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
HCV	Hepatitis-C-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HC-CC	hepatozellulär-cholangiozelluläres Karzinom
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Result Database
AJCC	American Joint Committee on Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
NAFLD	nicht-alkoholische Fettleber (non alcoholic fatty liver disease)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
UCSF	University of California, San Francisco
ETC	Extended-Toronto-Kriterien
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MELD _{EQ}	MELD-Equivalent
SE	Standard Exceptions
NSE	Non-Standard Exceptions
UG	Untersuchungsgruppe

1 Einleitung

1.1 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist der häufigste bösartige Tumor der Gallenwege. Als Neoplasie des hepatobiliären Systems stellt es außerdem die zweithäufigste lebereigene Malignität nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) dar [1]. Es liegt üblicherweise als Adenokarzinom vor und entsteht aus den Zellen des Gallengangepithels [2]. Das CCC wird aufgrund seines anatomischen Auftretens in intrahepatische (iCCC), perihiläre (pCCC) und distale (dCCC) Tumore eingeteilt (siehe **Abbildung 1.1**). Als perihilär sind Tumore klassifiziert, welche ihren Ursprung maximal 2 cm von der Hepatikusgabel entfernt besitzen. Die Beschreibung und Einteilung der pCCC erfolgte erstmals durch Klatskin im Jahr 1965 [3], weshalb sie auch als Klatskin Tumore bezeichnet werden.

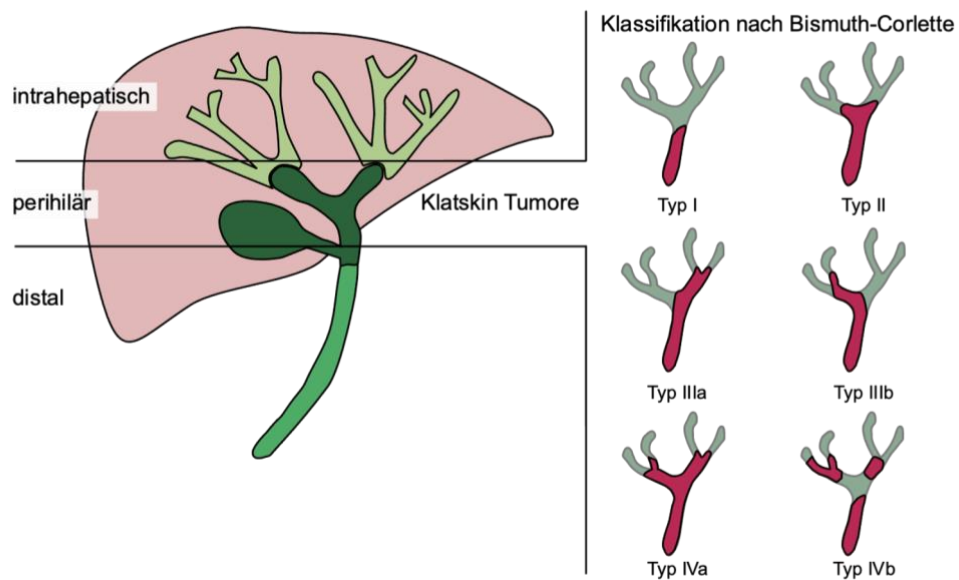


Abbildung 1.1: Anatomische Einteilung der cholangiozellulären Karzinome und Bismuth-Klassifikation perihilärer Tumore. Typ I: Tumor ist auf den Ductus hepaticus communis beschränkt. Typ II: Tumor schließt die Hepatikusgabel ein, jedoch nicht die sekundären Aufzweigungen. Typ IIIa/b: Tumor ist einseitig bis auf die sekundären Aufzweigungen ausgeweitet (links/rechts). Typ IVa: Tumor erstreckt sich beidseitig auf die sekundären Aufzweigungen. Typ IVb: Multifokaler Gallengangstumor. [4-6]

Diese treten mit einem Anteil von 60 - 70% aller cholangiozellulären Karzinome am häufigsten auf. Ihnen folgen die distal lokalisierten Tumore mit 20 - 30%, während intrahepatische Tumore nur 5 - 10% der Fälle ausmachen [6,7]. Weiterhin werden die Klatskin Tumore aufgrund ihrer Ausbreitung mit Lagebezug zur Hepatikusgabel in die Typen I-IV nach Bismuth-Corlette eingeteilt [8]. Eine genauere Beschreibung dieser Einteilung ist der **Abbildung 1.1** zu entnehmen.

Neben der rein anatomischen Unterteilung des CCCs besteht auch eine große klinische Bedeutung dieser Klassifizierung. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen ergeben sich Unterschiede in Krankheitsverlauf, Prognose und Therapieoptionen für die Patienten. Daher hat sich dieses Klassifikationssystem in der klinischen Anwendung bewährt. Inzwischen wurde auch die Mischform des hepatozellulär-cholangiozellulären Karzinoms (HC-CC) von der WHO als Unterform definiert, welche jedoch nur unter 1% der CCCs ausmacht [9-11]. Trotz der klinisch bewährten Anwendung des anatomischen Klassifikationssystems deuten neuere Untersuchungen auch auf die Bedeutung einer morpho-molekularen Einteilung vor allem der iCCCs hin. Hier konnten zwei große Subtypen, der large-duct-Typ und der small-duct-Typ unterschieden werden. Der large-duct-Typ entspricht dabei molekularmorphologisch eher den dCCCs, während der small-duct-Typ Ähnlichkeiten zu den hepatozellulären Karzinomen aufweist [12]. Diese Einteilung wurde nun auch in der aktuellen Herausgabe der WHO-Klassifikation hepatobiliärer Tumore 2019 berücksichtigt [13]. Aufgrund der grundlegend unterschiedlichen therapeutischen Handhabung von HCCs und CCCs, die im Folgenden noch erläutert wird, könnte eine molekularmorphologische Ähnlichkeit des small-duct-Typs mit den HCCs therapeutische Entscheidungen in Zukunft erheblich beeinflussen und ist somit zentraler Ansatzpunkt der aktuellen und zukünftigen CCC-Forschung [12].

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz des CCCs ist stark abhängig von demografischen, geografischen und geschlechtstypischen Variablen. Daher sind Nennungen weltweiter Inzidenzraten wenig aussagekräftig für einzelne Populationen. Im europäisch-nordamerikanischen Kulturkreis beträgt die altersstandardisierte Inzidenzrate (ASIR) zwischen 0,5 und 1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre [14,15]. Im asiatischen Raum sind mit bis zu 113 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre bei Männern weitaus höhere ASIR zu verzeichnen. Hier macht das CCC bis zu 89% aller bösartigen hepatischen Leberentitäten aus, was auf den endemischen Befall mit biliären Parasiten zurückgeführt werden kann [16,17]. Diesem Beispiel folgend bestehen über die Kulturkreise hinaus mehrere Faktoren, welche eine starke Korrelation mit dem Risiko des Auftretens eines

CCCs aufweisen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Vor der vierten Lebensdekade treten CCCs nur sehr sporadisch und meist unter dem Einfluss anderer Risikofaktoren auf. Insgesamt haben Männer (1,2-1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre) eine im Mittel um ein Drittel höhere ASIR als Frauen (1,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre) [18]. Dieser Zusammenhang ist auf die höhere Prävalenz CCC begünstigender Krankheiten bei Männern zurückzuführen. Einen Hauptrisikofaktor stellt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) dar. Als Erkrankung des autoimmunen Formenkreises befällt die PSC das intra- und extrahepatische Gallengangssystem und kann hier neben der Formung atypischer Strikturen und Dilatationen auch die Entstehung maligner Zelltypen begünstigen. Verschiedene Studien liefern Lebenszeitprävalenzraten von 6 - 36% für die Entstehung eines CCCs in PSC-Patienten [19-22]. Eine aktuelle große Multicenterstudie (n = 7.121 Patienten) gibt die PSC-assoziierte Prävalenz mit 8,3% an [23]. Das Risiko an einem CCC zu erkranken ist somit für PSC-Patienten deutlich erhöht. Eine Studie aus Finnland gibt für das erste Jahr nach Diagnosestellung ein 900-fach erhöhtes, in den Folgejahren ein 150-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an [24].

Neben der PSC und parasitären Infektionen der Gallenwege bestehen noch einige weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms. Patienten mit kongenitalen Anomalien und Malformationen der Gallenwege (z.B. Choledochuszysten oder Caroli-Syndrom) entwickeln zu 15% im Laufe ihres Lebens ein CCC, wobei das mittlere Erkrankungsalter mit 34 Jahren deutlich unter dem der Allgemeinbevölkerung liegt [25]. Insbesondere ist das Risiko auch für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Leberzirrhose erhöht. Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus zeigt hier eine insgesamt stärkere Risikoerhöhung als eine HBV-Infektion [26-28]. Weitere risikoassoziierte Erkrankungen sind die nichtalkoholische Fettleber (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease), rezidivierende Hepatolithiasis sowie unspezifische und alkoholassoziierte Leberzirrhose [29,30]. Verschiedene Studien weisen zudem auf einen Zusammenhang zwischen der Exposition toxischer Substanzen aus der Industrie, sowie dem Röntgenkontrastmittel Thorotrast (Verwendung bis in die 1950er Jahre) und der Genese von Gallengangstumoren hin [31,32].

1.1.2 Stadien und Klassifikation

Das Cancer Staging Manual des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC) ist eines der weltweit am häufigsten verwendeten Stagingssysteme für Tumorerkrankungen [33]. Auch hier kommt die Bedeutung der anatomischen Abgrenzung intra- und extrahepatischer Gallengangstumore zum Ausdruck, denn AJCC/UICC definieren die Stadieneinteilung separat für das iCCC, das pCCC und das dCCC. Eine Übersicht für die drei Klassifikationen zeigen die **Tabelle 1.1** bis **Tabelle 1.4**.

Tabelle 1.1: Klassifikation der T Kriterien für iCCC, pCCC und dCCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33].

T Kategorie	T Kriterien: iCCC	T Kriterien: pCCC	T Kriterien: dCCC
TX	Primarius nicht beurteilbar	Primarius nicht beurteilbar	Primarius nicht beurteilbar
T0	Keine Evidenz eines Primarius	Keine Evidenz eines Primarius	Keine Evidenz eines Primarius
Tis	Carcinoma in situ (intraductaler Tumor)	Carcinoma in situ / high - grade Dysplasie	Carcinoma in situ / high - grade Dysplasie
T1	Tumor ohne vaskuläre Invasion	Tumor auf Gallengang begrenzt	Tumorinvasion der Wand des Gallengangs <5 mm
T1a	Tumor ohne vaskuläre Invasion ≤ 5 cm	-	-
T1b	Tumor ohne vaskuläre Invasion > 5 cm	-	-
T2	Tumor mit intrahepatisch vaskulärer Invasion; oder mehrere Tumore mit oder ohne vaskuläre Invasion	Tumorinvasion über die Wand des Gallengangs hinaus in umliegende Strukturen	Tumorinvasion der Wand des Gallengangs 5-12 mm
T2a	-	Tumorinvasion des umliegenden Fettgewebes	-
T2b	-	Tumorinvasion des hepatischen Parenchyms	-
T3	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum	Tumorinvasion unilateraler Äste der V. porta/ A. hepatica	Tumorinvasion der Wand des Gallengangs >12 mm
T4	Tumorinvasion lokaler extrahepatischer Strukturen	Tumorinvasion des Hauptastes der V. porta/ A. hepatica oder bilateraler Äste oder unilaterale Invasion sekundärer Gallengänge mit kontralateraler Gefäßinvasion	Tumorinvasion des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior und/oder der A. hepatis communis

Tabelle 1.2: Stadieneinteilung der iCCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33]

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1.3: Stadieneinteilung der pCCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33]

Stadium pCCC	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Jedes T	N1	M0
IVA	Jedes T	N2	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

1 Einleitung

Tabelle 1.4: Stadieneinteilung der dCCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33]

Stadium dCCC	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIIA	T1	N2	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIIA	T2	N2	M0
IIB	T3	N0	M0
IIB	T3	N1	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.3 Therapie und Prognose

Die operative Entfernung des Tumors ist die bisher einzige kurative Therapieoption eines cholangiozellulären Karzinoms. Aufgrund von hohen Tumorstadien und früher vaskulärer Invasion präsentieren viele Patienten bereits bei Diagnosestellung inoperable Tumore [34]. Die Auswertung von 11.710 Patientendaten durch Hang et al. 2019 ergab Anteile von 37,8%, 36,3% und 18,5% für die Operabilität von Patienten mit iCCC, pCCC und dCCC [35].

Das CCC hat insgesamt eine schlechte Prognose in Bezug auf Tumorrekurrenz und Gesamtüberleben der Patienten. Mehrere epidemiologische Studien werten die Daten von CCC-Patienten aus der Surveillance, Epidemiology and End Result Database (SEER), der größten Datenbank für Tumorerkrankungen in den USA, aus. Da diese die Daten der iCCC, pCCC und dCCC gesondert listet, werden die Krankheitsverläufe und Überlebensdaten auch in den meisten Studien separat bestimmt. RuiYang et al. publizierten 2020 1-, 2- und 3- Jahres Überlebensraten für das iCCC von 87,4%, 73,4%, und 64,7% [36]. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung waren 23 Monate. Für das pCCC wurde von Sharma et al. 2018 ein 1- und 5- Jahres Überleben von 41% und 10,4% mit einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten nach Diagnosestellung bestimmt [37]. In einer weiteren Studie von Waseem et al. aus dem Jahr 2017 wurden alle drei Tumorklassifikationen bezüglich der Überlebensdaten untersucht und

miteinander verglichen [38]. Es ergab sich für das iCCC eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten. Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Gruppe für das pCCC mit 13,9 Monaten medianer Überlebenszeit, während das dCCC mit 22 Monaten ein etwas höheres Ergebnis lieferte. Insgesamt befindet sich die mediane Überlebenserwartung von CCC Patienten also im Bereich von einigen Monaten bis unter zwei Jahren.

Die bereits zitierte Studie von Hang et al. liefert zudem einen Vergleich der Überlebensraten aller CCC-Patienten und derer, die eine operative Tumorentfernung erhalten konnten [35]. Das 1- (und 5-)Jahres Überleben aller 11.710 Patienten dieser Studie betrug für das iCCC 25,7% (3,7%), für das pCCC 33,6% (7,0%) und für das dCCC 37,4% (1,9%). Nach erfolgter operativer Tumorentfernung bei 3164 Patienten betrug deren 1- (und 5-)Jahres Überleben für das iCCC 60,4% (16,7%), für das pCCC 56,3% (16,4%) und 67,9% (5,7%) für das dCCC. Die Tumorresektion verbesserte somit vor allem das kurzfristige Überleben (ein Jahr) bei allen drei anatomischen Lokalisationen des CCC. In Bezug auf das Langzeitüberleben (fünf Jahre) waren vor allem bei den intrahepatischen und perihilären Entitäten leichte Verbesserungen der Überlebensraten zu erkennen, die jedoch auch bei unter 20% blieben.

1.2 Hepatozelluläres Karzinom

Der Bedeutung seines Namens folgend entsteht das HCC aus den Hepatozyten, den funktionellen Zellen des Lebergewebes. Dabei besteht in der Genese seine Besonderheit in der hohen Assoziation mit chronischen Hepatopathien. Studien zeigen, dass die Entstehung zu etwa 90% auf vorherige Schädigungen des Lebergewebes zurückzuführen ist (siehe **Abbildung 1.2**) [39-41]. Auf die molekularbiologischen Risikofaktoren wird in Kapitel 1.2.1 weiter eingegangen.

Das makroskopische Wachstumsmuster des HCCs ist variabel. Meist zeigt sich ein uni- oder multinoduläres Wachstum des Primärtumors, letzteres häuft sich in Patienten mit zugrundeliegender HBV-Infektion. Bei multinodulärer Präsentation kann jedoch auch ein solitärer Primarius mit intrahepatischer Metastasierung vorliegen. Auch ein diffuses Wachstumsmuster ist möglich. Histologisch lassen sich viele Subtypen des hepatozellulären Karzinoms klassifizieren, von welchen der unspezifische Typ mit variabler hepatozytärer Differenzierung etwa 50-60% ausmacht. Andere häufige Formen sind der steatohepatische (5-10%), klarzellige (3-7%) und der makrotrabekulär-massive (5%) Typ. Weitere Subtypen machen jeweils unter 5% der Diagnosen aus [12,13,39].

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Mit etwa 850.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellen Leberkarzinome weltweit die sechsthäufigste maligne Tumorerkrankung dar. Außerdem sind sie weltweit die vierthäufigste Todesursache maligner Erkrankungen [42]. Dabei nimmt das HCC 85-90% aller Diagnosen maligner lebereigener Tumore ein. Es zeigt sich jedoch kein homogenes Verteilungsbild über die Kontinente. Sowohl die unterschiedliche Exposition von Risikofaktoren als auch Vorsorgestrukturen und ressourcenabhängiges Management der diagnostizierten Erkrankungen sorgen für weltweit starke Unterschiede in Inzidenz und Mortalität des HCCs. Einen globalen Überblick der Tumorepidemiologie liefert die GLOBOCAN Datenbank, welche zuletzt 2018 von der International Agency for Research on Cancer zusammen mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht wurde [43]. Hier zeigen sich die höchsten ASIR des HCCs in Ostasien und Subsahara-Afrika mit über 8,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre. Auch ist in diesen Regionen ein deutlich geringeres mittleres Erkrankungsalter von 30-60 Jahren zu erkennen, während dieses in Europa und den USA bei über 60 Jahren liegt. In den USA sind dabei mit 5,8-8,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre höhere ASIR zu verzeichnen als in Deutschland (3,3-4,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahren). Interessant gestaltet sich auch die Analyse der Inzidenzratenentwicklung in den letzten 30 Jahren. Obgleich global betrachtet ein leichter Rückgang der ASIR zu verzeichnen ist, steigt diese in Ländern mit hohem soziodemografischem Index seit 1990 an [44]. In den USA hat sich die ASIR in diesem Zeitraum um das zwei- bis dreifache gesteigert, in Westeuropa sind etwas leichtere Anstiege aufgetreten. Studien zeigen eine Korrelation dieser Entwicklung mit der hohen Inzidenzlast von HCV-Infektionen in der Geburtenkohorte 1945 bis 1965, sowie dem stetigen Zuwachs an metabolischen Erkrankungen, insbesondere der nichtalkoholischen Fettleber [45,46]. Diese Beobachtung leitet direkt zu den bereits umfangreich erforschten Risikofaktoren für die Erkrankung an einem HCC über.

Die größte Assoziation besteht hierbei zum einen mit Leberfibrosen/-zirrhosen und zum anderen mit den inflammatorischen Erkrankungen durch das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus. Hier besteht wiederum auch ein interner Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren, da der Befall mit HBV und HCV oftmals eine Zirrhose der Leber zur Folge hat. Die Entstehung eines HCCs in Patienten mit einer HCV Infektion ist daher fast immer auch mit zirrhotischem Lebergewebe assoziiert und auch in Patienten mit HBV-Infektion ist die Leberzirrhose in mehreren Studien mit bis zu 85% ein häufig korrelierender Faktor [40,41]. Die Inzidenzrate des HCCs beträgt in Patienten mit zirrhotischem Leberumbau aufgrund von HBV- oder HCV- Infektion 2 - 5% [47].

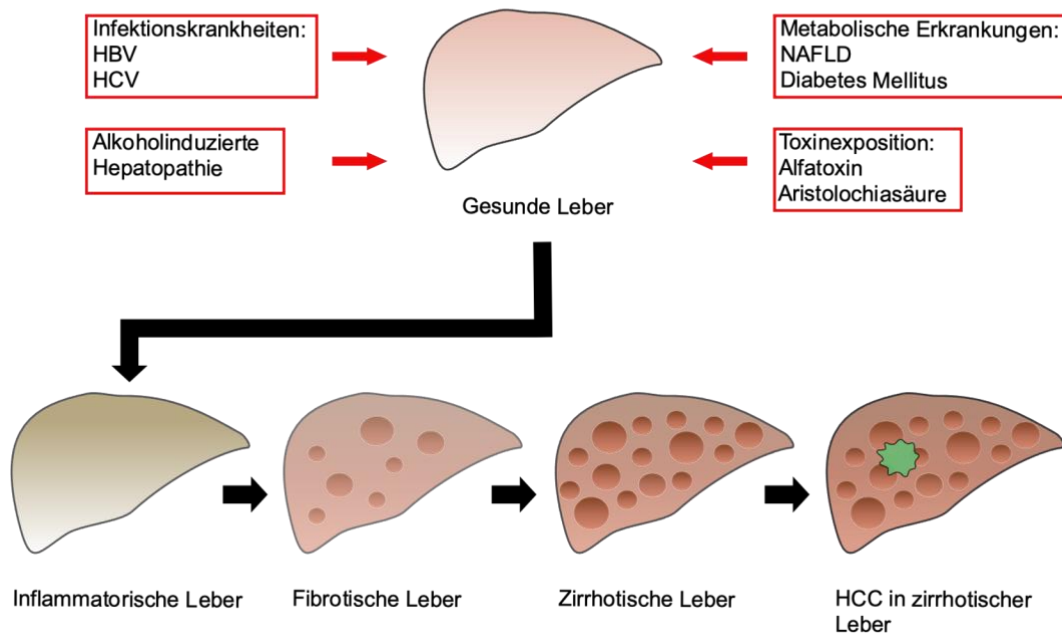


Abbildung 1.2: Der Einfluss von Risikofaktoren auf die Entstehung eines HCCs in der Leber. Verschiedene Morbiditäten wie Infektionskrankheiten, metabolische Erkrankungen sowie alkohol- und toxininduzierte Hepatopathien können einen inflammatorischen Prozess in der menschlichen Leber hervorrufen und so deren fibrotisch-zirrhotischen Umbau initiieren. Zirrhosisches Lebergewebe stellt den Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCCs dar.

In Ländern mit hohem soziodemografischem Index stellen metabolische Erkrankungen wie das NAFLD den größten Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs dar. Studien zeigen, dass in den USA mittlerweile 10-20% aller HCCs in Assoziation mit einem NAFLD entstehen und geben das Erkrankungsrisiko als 2,6-fach erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an [48,49]. Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 tragen ein ähnlich erhöhtes Risiko [47,50,51]. In beiden Fällen führt die metabolische Erkrankung zu chronisch inflammatorischen Prozessen in der Leber, welche deren fibrotisch-zirrhotischen Umbau fördern und die Entstehung eines HCCs begünstigen (siehe **Abbildung 1.2**). Den zweitgrößten Risikofaktor des HCCs in Europa und den USA stellt die alkoholinduzierte Hepatopathie dar. In einer Metaanalyse des World Cancer Research Fund wurde eine relative Risikoerhöhung von 4% für die Entstehung eines HCCs durch regelmäßige Aufnahme von 10g Alkohol pro Tag bestimmt. Dennoch bleibt die absolute Risikoerhöhung durch alkoholinduzierte Hepatopathie in mehreren Studien hinter derer durch HBV und HCV Infektionen zurück [52,53].

Zuletzt sind zwei Risikofaktoren zu nennen, welche vor allem die bereits beschriebenen erhöhten ASIR in Ostasien und Subsahara-Afrika mitbestimmen. Es handelt sich hierbei um Toxine, die inflammatorische Prozesse in der Leber hervorrufen und so ebenfalls für

1 Einleitung

die Entstehung eines HCCs prädisponieren (siehe **Abbildung 1.2**). Dabei stellt auf dem afrikanischen Kontinent die hohe Durchseuchung mit dem Aflatoxin aufgrund von mangelnder Reinigung von Getreide und anderen Erntegütern das Hauptproblem dar [54,55]. In Ostasien ist eine Exposition des Toxins Aristolochiasäure durch die Verwendung bestimmter Pflanzenarten in traditionellen Medizinpraktiken häufiger [56-58].

1.2.2 Stadien und Klassifikation

Auch das HCC wird in dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual klassifiziert [33]. Die **Tabelle 1.5** und **Tabelle 1.6** zeigen wiederum die Beschreibung der T-Kriterien sowie die Stadieneinteilung auf Grundlage der TNM Klassifikation.

Tabelle 1.5: Klassifikation der T-Kriterien für das HCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33].

T-Kategorie	T-Kriterien
Tx	Primarius nicht beurteilbar
T0	Keine Evidenz eines Primarius
T1a	Solitärer Tumor ≤ 2 cm
T1b	Solitärer Tumor > 2 cm ohne vaskuläre Invasion
T2	Solitärer Tumor > 2 cm mit vaskulärer Invasion; oder multiple Tumore ≤ 5 cm
T3	Multiple Tumore und mindestens einer > 5 cm
T4	Jede Invasion der großen hepatischen Gefäße, von Nachbarorganen (ausgenommen Gallenblase) oder des viszeralen Peritoneums

Tabelle 1.6: Stadieneinteilung der HCC aus dem AJCC/UICC Cancer Staging Manual, 8th Edition [33].

Stadium	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Jedes T	N1	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

1.2.3 Therapie und Prognose

Für die Therapie eines hepatozellulären Karzinoms stehen verschiedene operative und nicht-operative Verfahren zur Verfügung. Operativ kann ein HCC mit einer Resektion, der Entfernung des Tumors im gesunden Lebergewebe, oder einer Lebertransplantation therapiert werden. Nicht-operative Verfahren stellen die Radiofrequenz-Ablation, Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib dar [59].

Welche der Therapieoptionen in einer klinischen Situation zur Anwendung kommt, hängt von mehreren Faktoren ab. Ein weltweit häufig als Grundlage zur Therapieentscheidung verwendetes Klassifikationssystem ist die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation, welche erstmals von Llovet et al. 1999 publiziert und seitdem mehrfach weiterentwickelt wurde [60-63]. Diese findet auch Anwendung in den Empfehlungen der „European Association for the Study of Liver“, der “European Organization for the Research and Treatment of Cancer” sowie der “American Association for the Study of Liver Disease” [59,64]. **Abbildung 1.3** zeigt eine Übersicht der BCLC-Klassifikation. Nach dieser sollen Patienten mit frühen Stadien eines HCCs mit potenziell kurativen Therapieoptionen (Resektion, Transplantation oder Radiofrequenz-Ablation) behandelt werden, während für spätere Stadien die TACE oder Sorafenib-Behandlung als lebensverlängernde Maßnahmen zur Verfügung stehen. Die BCLC-Klassifikation verfolgt dabei den Ansatz, für jedes Tumorstadium die bestmögliche Therapieoption zu ermitteln. In der klinischen Situation ist allerdings zu beachten, dass eine Therapieentscheidung auch von weiteren Faktoren wie dem klinischen Zustand des Patienten oder den medizinischen Ressourcen abhängen kann. Zudem können Patienten auch eine Kombination von Therapien erhalten und beispielsweise durch ein Herunterstufen ihres Tumorstadiums durch konservative Therapieansätze für eine operative Tumorentfernung qualifiziert werden [65].

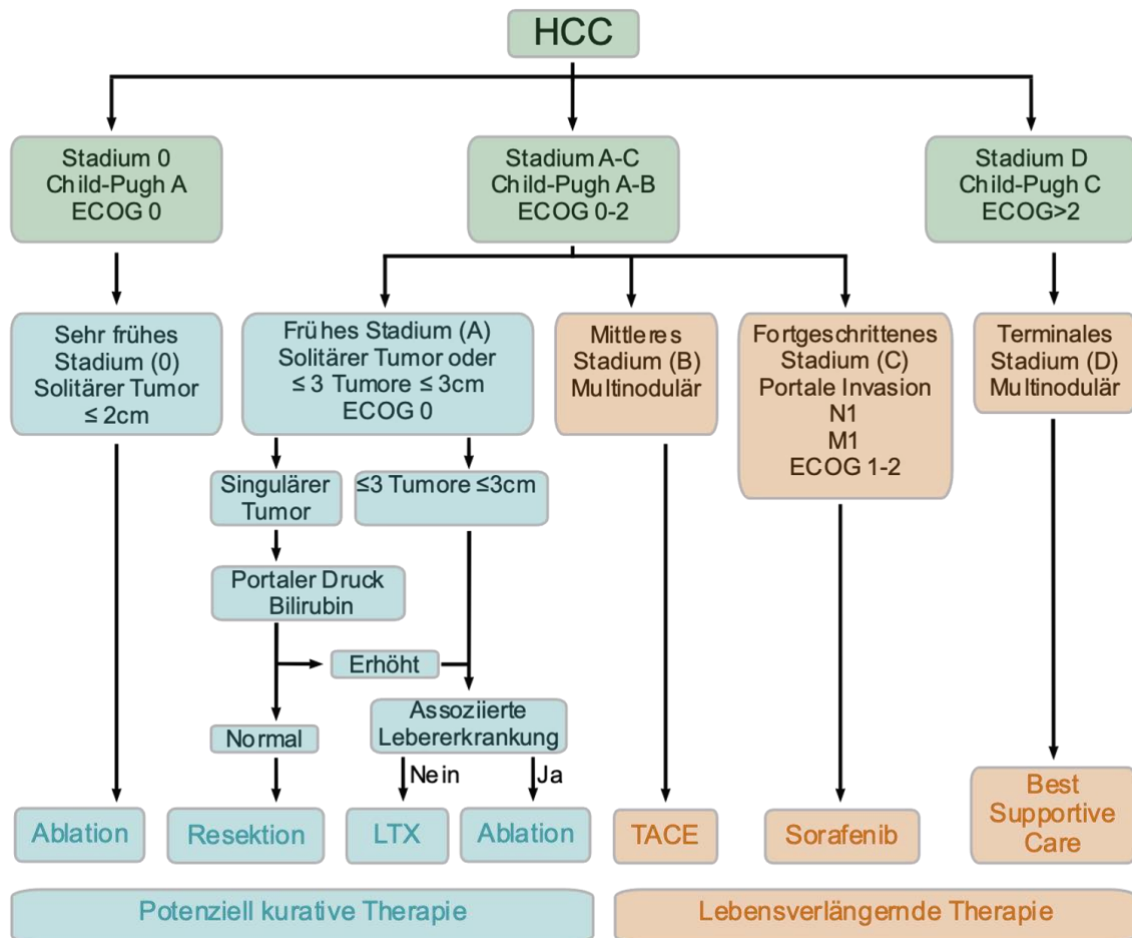


Abbildung 1.3: Die BCLC-Klassifikation hepatozellulärer Karzinome. Model. nach [63].

Die Prognose der Erkrankung ist stark von der möglichen Therapie und somit von Tumorstadium und Schwere der klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig. Patienten, die eine potenziell kurative Therapie erhalten können, zeigen ein medianes Gesamtüberleben von über fünf Jahren (5-Jahres-Überlebensrate 50-80 %). Patienten, die nicht für eine kurative Therapieoption qualifiziert sind, zeigen im BCLC Stadium B unter Behandlung mit TACE ein medianes Gesamtüberleben von 26 Monaten und im BCLC Stadium C unter Sorafenib-Behandlung ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten [59,63,64,66].

Zunehmende Bedeutung in der Behandlung fortgeschrittener Stadien des HCCs gewinnen auch Immunmodulatoren. Die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab konnten in den letzten Jahren vielversprechende Ergebnisse in Studien liefern und wurden daraufhin für die Behandlung von HCC-Patienten zugelassen [67]. In der aktuellen Leitlinie von 2013 sind die Immunmodulatoren noch nicht als Therapieoption berücksichtigt, da die Studien, die zu ihrer Zulassung führten, erst in den letzten Jahren seit 2016 veröffentlicht wurden.

1.3 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LTX) beschreibt die Verpflanzung der Leber eines Spenders auf einen Organempfänger. Die weltweit erste humane Lebertransplantation wurde 1963 von Starzl et al. (University of Colorado, USA) an einem drei-jährigen Jungen durchgeführt, welcher den Eingriff nicht überlebte [68]. Das erste Transplantationsergebnis, welches mehr als ein Jahr postoperatives Überleben erzielte, konnte im Jahr 1967 von demselben Team verzeichnet werden [69]. Ein Jahr später wurde die erste Lebertransplantation in Europa von Calne et al. an der University of Cambridge, UK durchgeführt [70]. Im Laufe der nächsten 15 Jahre konnten durch die Anpassung der Operationstechnik, sowie die Einführung perioperativer immunsuppressiver Therapie die Transplantationsergebnisse zunehmend verbessert werden. Daraufhin wurde die Lebertransplantation 1983 bei der National Institutes of Health Consensus Development Conference als klinisch akzeptierte lebenserhaltende Therapiemaßnahme bei Lebererkrankungen im Endstadium anerkannt [71]. Im Laufe der 1980er Jahre wurde Tacrolimus als neuartige Immunsuppression bei Organtransplantation entdeckt und konnte die Überlebensraten deutlich verbessern. Zur gleichen Zeit begann die Forschung an Split-Lebertransplantationen, welche 1988 erstmals erfolgreich von Pichlmayr et al. in Deutschland durchgeführt werden konnte. Hier wurde die geteilte Leber eines verstorbenen Organspenders in zwei Organempfänger implantiert [72]. Dies legte ebenfalls den Grundstein für die erste erfolgreiche Leberteiltransplantation eines Lebendspenders, durchgeführt 1989 von Strong et al. am Princess Alexandra Hospital in Brisbane, Australien [73]. Einige Jahre lang wurde nun vermehrt die linksseitige Splitttransplantation durchgeführt, bevor Wachs et al. 1998 in den USA erstmals von der Transplantation des rechten Leberlobus berichteten und zugleich auch die duktal-duktale Gallengangsrekonstruktion einführten [74]. Während der vergangenen 20 Jahre wurden diese Ansätze zunehmend weiterverfolgt und alternative Operationsmethoden exploriert. Die Volltransplantation der Leber eines Todspenders stellt nach wie vor die weltweit häufigste durchgeführte Methode dar. Aufgrund von geringer Spendebereitschaft ist diese Methode jedoch in vielen Ländern stark limitiert und Wartezeiten der Empfänger übersteigen oft deren Lebenserwartung. Daher gewinnt weiterhin auch die Lebendspende zunehmend an Bedeutung. Dabei kam es in 2018 bei 5,88% der Operationen eines Lebendspenders in Deutschland intra- oder postoperativ zu behandlungspflichtigen Komplikationen [75]. Die Entwicklung laparoskopischer und laparoskopisch assistierter Operationstechniken, ist hierbei ein Ansatzpunkt, um das Risiko für die Lebendspender durch schonendere Operationsmethoden zu senken. Bisher werden solche Eingriffe jedoch nur in wenigen

spezialisierten Zentren erprobt und stellen noch keine etablierte Explantationsmethode dar [76].

1.3.1 Lebertransplantation aktuell in Deutschland

Seit 1970 ist Deutschland Mitglied eines Verbundes acht europäischer Länder, in welchen die Vergabe von Spenderorganen zentral durch die gemeinnützige Organisation Eurotransplant mit Sitz in den Niederlanden koordiniert wird. Hierdurch soll ein größerer Organpool kreiert und eine höhere Allokationsrate erzielt werden [77]. Die deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) erstellt jährlich Statistiken zu Wartelisten- und Transplantationszahlen in Deutschland auf Basis der Zahlen der Stiftung Eurotransplant [75]. Hiernach wurden in 2018 in 21 Zentren deutschlandweit 877 Lebern transplantiert. Es handelte sich dabei um 820 Lebern von postmortalen Spenden, sowie 57 Split-Transplantaten von Lebendspendern. Der Trend zeigt seit 2011 eine rückläufige Entwicklung beider Transplantationsarten (siehe **Abbildung 1.4**).

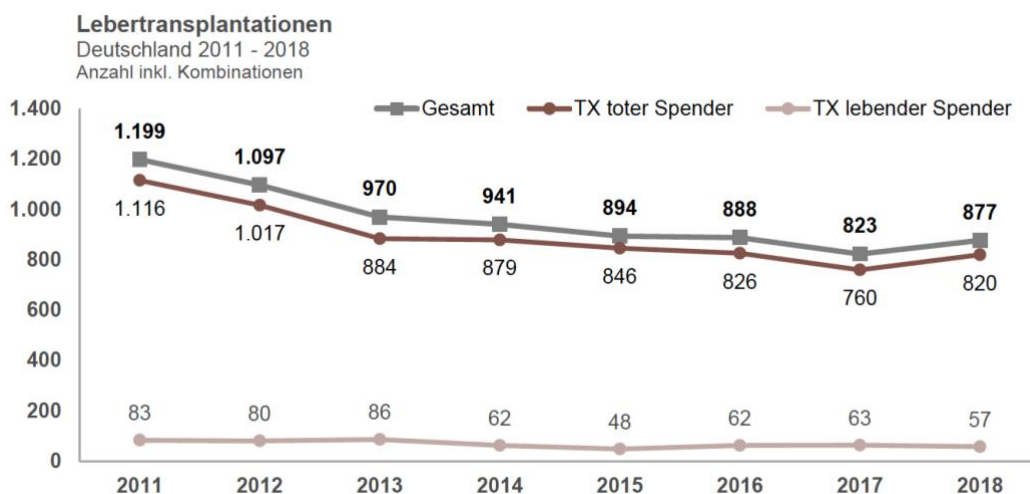


Abbildung 1.4: Lebertransplantationen in Deutschland von 2011 bis 2018. Grafik aus dem Tätigkeitsbericht der DSO 2018 [75].

Maligne lebereigene Tumore stellten mit 17% die dritthäufigste Diagnose dar, aufgrund derer ein Patient in die Warteliste für eine Lebertransplantation aufgenommen wurde [75]. Die sechs häufigsten Diagnosen sind der **Abbildung 1.5** zu entnehmen. Der Rückgang der Transplantationszahlen in den vergangenen Jahren führte zu einer Verschärfung des bestehenden Missverhältnisses von zur Verfügung stehenden Lebertransplantaten und Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation. Hierdurch verschlechterte sich die Prognose der betroffenen Patienten zum einen durch die geringere Chance auf ein Spenderorgan an sich, zum anderen jedoch auch durch ein

höheres Alter und fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zum Transplantationszeitpunkt aufgrund von längeren Wartezeiten [78].

Aufnahme auf die Leber-Warteliste: Die 6 häufigsten Diagnosen
Deutschland 2018
Anzahl inkl. Kombinationen

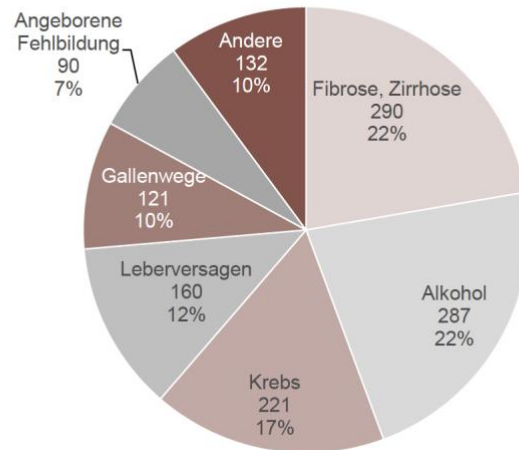


Abbildung 1.5: Die sechs häufigsten Diagnosen bei Aufnahme auf die Warteliste für Lebertransplantation 2018. Grafik aus dem Tätigkeitsbericht der DSO, 2018 [75].

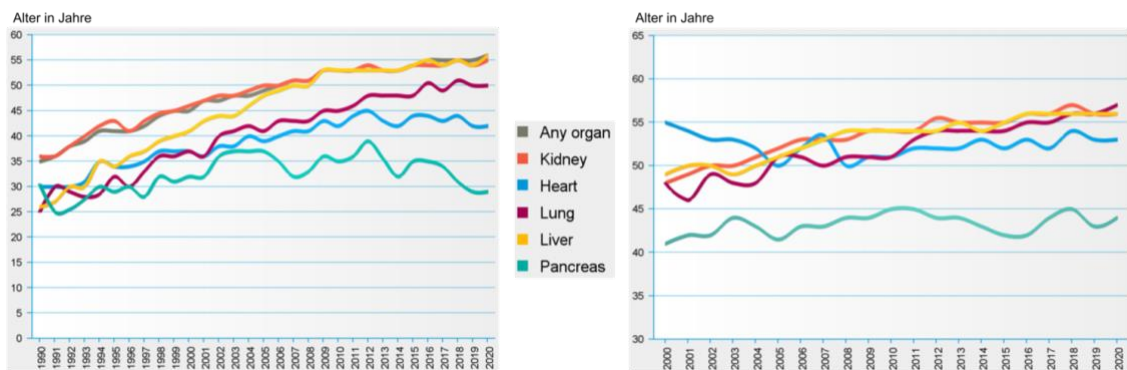


Abbildung 1.6: Altersentwicklung von Organspendern und -empfängern im Eurotransplant-Gebiet. Links: Medianes Alter der Organspender von Organen aus dem Eurotransplant-Gebiet, welche zwischen 1990 und 2019 in Deutschland transplantiert wurden. Rechts: Medianes Alter der Organempfänger im Eurotransplant-Gebiet zwischen 2000 und 2019. In gelb sind die Zahlen der Leberorganspender/-empfänger vermerkt. Grafik aus dem Statistikreport von Eurotransplant (14.01.2021) [77].

Gleichzeitig wurden auch, wiederum der Organknappheit geschuldet, zunehmend Organe älterer und kränkerer Spender zur Transplantation akzeptiert, was die Organqualität und somit die Prognose der transplantierten Patienten negativ beeinflusst. Von 1990 bis 2020 stieg das mediane Alter der Leberspender von vorerst 25 auf zuletzt

55 Jahre. In demselben Zeitraum wurden auch zunehmend Organe von Spendern mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten zur Transplantation zugelassen [77,78]. Die Altersentwicklung der Organspender und -empfänger der vergangenen Jahre ist in **Abbildung 1.6** dargestellt.

1.3.2 Lebertransplantation als Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Neben terminal verlaufenden chronischen Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose, alkoholischer Hepatopathie und NAFLD stellen lebereigene Tumore heute eine der häufigsten Indikationen für Lebertransplantationen dar. Allen voran ist hier das HCC als häufigste lebereigene Malignität zu nennen [42,75]. Seit Beginn der Einführung der LTX als Therapie terminaler Lebererkrankungen war dies jedoch nicht immer der Fall. Anfangs erzielten Lebertransplantationen bei Tumorpatienten schlechte Ergebnisse in Bezug auf das postoperative Überleben und das Auftreten von Rezidiven. Daher wurden HCC-Patienten zwischen 1989 und 1996 nur im Rahmen von klinischen Studien transplantiert. Erst die Einführung verschiedener Allokationskriterien führte zur weiten Akzeptanz der LTX als kurative Therapieoption des HCC [79].

1.3.2.1 MILAN-Kriterien

Die MILAN-Kriterien wurden erstmals 1996 von Mazzaferro et al. beschrieben [80]. Ihre Studie schloss 48 Patienten ein, deren HCC in der präoperativen Bildgebung eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Ein Tumor ≤ 5 cm Durchmesser
- Maximal drei Tumore, davon jeder ≤ 3 cm Durchmesser

Nach erfolgter LTX ergab sich in der Nachbeobachtung ein 4-Jahres-Überleben von 75% und bei Patienten, deren Tumor auch in der postoperativen pathologischen Untersuchung die Kriterien erfüllte, sogar 85% [80]. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Überlebensdaten anderer lebertransplantierte Patienten, weshalb die angewandten Kriterien fortan als Allokationskriterien für die Transplantation bei HCC-Patienten akzeptiert wurden [79]. Seither konnten die guten Überlebensdaten von HCC-Patienten innerhalb der MILAN-Kriterien repliziert werden [81].

1.3.2.2 Alternative Allokationskriterien

Ogleich die MILAN-Kriterien seit ihrer Einführung weltweit hohe Akzeptanz besitzen, werden sie auch teilweise als zu restriktiv beschrieben. Verschiedene Forschungsgruppen haben daher die Erweiterung der Kriterien in Betracht gezogen. Die

University of California, San Francisco (UCSF) konnte vergleichbar gute Ergebnisse mit ihren modulierten Kriterien erzielen [82]:

- Ein Tumor $\leq 6,5$ cm Durchmesser
- Maximal drei Tumore, davon jeder $\leq 4,5$ cm und kumuliert ≤ 8 cm Durchmesser

Ravaioli et al. untersuchten 2008 das Outcome von Patienten nach LTX, welche initial nicht die MILAN-Kriterien erfüllten, jedoch durch präoperative Therapiekonzepte ein Down-Staging erhielten [83]. Die resultierenden Bologna-Kriterien schließen Patienten ein, welche hiernach in der präoperativen Bildgebung

- Einen Tumor ≤ 6 cm Durchmesser
- Zwei Tumore ≤ 5 cm Durchmesser
- Oder bis zu fünf Tumore ≤ 4 cm bei summiertem Durchmesser ≤ 12 cm

präsentierten. In einer Intention-to-treat Analyse wurde mit diesen Kriterien ein ähnliches 3-Jahres-Überleben erzielt wie bei Patienten, welche die MILAN-Kriterien erfüllten [83].

Auch der ursprüngliche Beschreiber der MILAN-Kriterien, Vincenzo Mazzaferro, erforschte im Verlauf das Überleben von Patienten nach LTX, deren HCC die MILAN-Kriterien nicht erfüllte. Die hierbei publizierten Up-to-Seven-Kriterien erbrachten in einer retrospektiven Analyse vergleichbare Ergebnisse im 5-Jahres-Überleben nach LTX bei Patienten, bei denen die Summe aus größtem Tumordurchmesser und Anzahl aller Tumore die Zahl Sieben nicht überschritt [84].

Im Jahr 2016 wurden von Sapisochin et al. die Extended-Toronto-Kriterien (ETC) publiziert, welche eine Patientenselektion über die MILAN-Kriterien hinaus anhand von Tumordifferenzierung und -ausmaß sowie Begleitsymptomen vorschlagen [85]. Dabei wurde von einer reinen Selektion anhand von Tumorgröße und Anzahl der Tumorherde abgesehen. Die ETC wurden wie folgt definiert:

- Tumor auf die Leber begrenzt, ohne externe Metastasen
- Keine radiologische Evidenz venöser oder biliärer Thromben
- Keine tumorassoziierte Begleitsymptomatik wie Gewichtsverlust ≥ 10 kg oder Anstieg des ECOG-Scores um ≥ 1 Punkt über die letzten drei Monate
- Perkutane Tumorbiopsie des radiologisch größten Tumorherds ohne Zeichen von schlecht differenziertem Tumorgewebe

Im Vergleich mit Patienten, die die MILAN-Kriterien erfüllten, zeigten Patienten, die anhand der ETC selektiert wurden, vergleichbare postoperative Ergebnisse. Allerdings handelte es sich bei dem Studiendesign nicht um eine randomisierte prospektive Studie,

weshalb die ETC Kriterien bislang keine offiziellen Selektionskriterien darstellen und weiter erforscht werden sollten.

1.3.2.3 MELD-Score und MELD_{EQ}-Score

Der Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score wurde erstmals 2001 von Kamath et al. in den USA publiziert, um ein auf Dringlichkeit basiertes Allokationssystem für die Priorisierung von Lebertransplantationen zu implementieren [86]. Dabei soll die Mortalitätswahrscheinlichkeit eines Patienten mit terminaler Lebererkrankung in den nächsten drei Monaten mit Hilfe eines Punktesystems (maximal 40 Punkte = 40%) geschätzt werden, um verfügbare Lebertransplantate jenen Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko zuweisen zu können. Seit seiner ersten Veröffentlichung wurde der MELD-Score als Allokationssystem zunächst in den USA, bald darauf auch in Europa weit verbreitet eingeführt und wird bis heute angewandt. Er wurde mehrfach repliziert und aktualisiert und schließt in seiner aktuellen Version die Erhebung von Serum-Bilirubin, Kreatinin, INR, Serum-Natrium, sowie die Dialysepflicht der Patienten ein [87-90].

Trotz seiner weiten Akzeptanz hat der MELD-Score auch Limitationen. Nach seiner Einführung Anfang der 2000er Jahre wurde deutlich, dass bei einer priorisierten Allokation von Lebertransplantaten nach Höhe des MELD-Scores HCC-Patienten gegenüber anderen Kandidaten für ein Organ benachteiligt sind. Sie zeigten oft einen niedrigen MELD-Score und wurden daher seltener transplantiert, präsentierten jedoch gleichzeitig einen rasch progredienten Krankheitsverlauf. Dadurch verstarben viele HCC-Patienten bevor ihnen ein Spenderorgan zugewiesen wurde. Aufgrund dieser Beobachtungen wurden MELD-Bonus-Punkte eingeführt, die HCC-Patienten zunächst bei ihrer Listung einen Bonus von 22 Punkten mit weiterer Erhöhung alle drei Monate ermöglichte. Allerdings zeigte sich nun ein Vorteil der HCC-Patienten gegenüber anderen Kandidaten für eine Spenderleber [91,92]. Daher wurden die MELD-Bonus-Punkte mehrfach angepasst. In ihrer aktuellen Version erhalten HCC-Patienten erstmals sechs Monate nach Listung 28 Bonuspunkte, sogenannte SE-Punkte (Standard Exceptions). Im weiteren Verlauf können alle drei Monate weitere SEs vergeben werden bis zu einem Maximal-Score von 34 Punkten. Voraussetzung für die Vergabe dieser Punkte ist die Erfüllung der MILAN-Kriterien [93]. Bei HCC-Patienten, welche sich nicht für die Vergabe von SEs qualifizieren können, besteht darüber hinaus die Möglichkeit, NSE-Punkte (non-standard-exceptions) zu vergeben, was eine Einzelfallentscheidung in einem Auditierungsprozess voraussetzt [94]. Alver et al. publizierten 2016 den MELD-Equivalent (MELD_{EQ})-Score, um die Disparitäten zwischen HCC- und Nicht-HCC-Patienten weiter zu reduzieren. Der MELD_{EQ}-Score soll das Mortalitätsrisiko der HCC-

Patienten anhand von klassischem MELD-Score, Alpha-Fetoprotein, Anzahl der Tumore, maximaler Tumorgroße, und Wartezeit über/unter sechs Monate ermitteln [95]. Daraufhin zeigten sich wieder leichte Nachteile der HCC-Patienten in der Organallokation [96]. Die Anpassung des MELD-/MELD_{EQ}-Scores und die Entwicklung des bestmöglichen Allokationssystems für Lebertransplantationen für HCC- und Nicht-HCC-Patienten stellt daher nach wie vor einen aktuellen Forschungsgegenstand dar.

1.4 Stand der Forschung: Lebertransplantation bei CCC

Mit der Einführung der LTX als anerkannte Therapiemaßnahme maligner Lebertumore in den 1980er Jahren ergab sich auch eine neue Therapieoption für unresektable CCCs. Innerhalb der folgenden 15 Jahre wurden einige Studien zu den postoperativen Ergebnissen publiziert. Diese blieben hinter den Erwartungen zurück und lieferten neben hohen Rezidivraten auch kurze Überlebensdauern der Patienten. Eine Auswertung von Ringe et al. ergab für CCC-Patienten nach LTX eine Rezidivrate von 100%, nur ein Patient überlebte länger als ein Jahr [97]. Allerdings wurden in der Studie nur zehn CCC-Patienten untersucht. Pichlmayr et al. veröffentlichten 1997 5-Jahres Überlebensraten von 18,4% bei 28 pCCC Patienten nach LTX, von 24 Patienten mit einem iCCC überlebte niemand die Transplantation fünf Jahre [98]. Daraufhin wurde das CCC von Eurotransplant und anderen Organisationen weltweit nicht mehr als Transplantationsindikation angesehen. Einige Jahre später wurde jedoch zunehmend Kritik an dieser Entscheidung geübt, da sie aufgrund von retrospektiven Studienergebnissen an kleinen Gruppen von Patienten ohne definiertes (neo-) adjuvantes Therapieschema getroffen wurde und fortan CCC-Patienten mit unresektablen Tumoren ohne Therapieoption ließ. Zudem erschien der retrospektive Vergleich von Patienten nach operativer Entfernung resektabler Tumore und solcher, die aufgrund von weiter fortgeschrittenen Tumorstadien eine LTX erhielten, verzerrt [99].

1.4.1 Perihiläre Tumore

Iwatsuki et al. lieferten 1998 erste zu den vorherigen Studien kontroverse Ergebnisse. Bei ihrer Beobachtung von 72 Patienten mit Klatskin-Tumoren überlebten von 27 transplantierten Patienten 36,2% den fünfjährigen Beobachtungszeitraum nach dem Eingriff. Von 34 Patienten, die eine Tumorsektion erhielten, überlebten nur 9,1% diesen Zeitraum [100]. Daraufhin wurden zunächst in den USA in den frühen 2000ern weitere Studien durchgeführt, welche das sogenannte Mayo Protokoll hervorbrachten und in den nächsten Jahren teils sehr vielversprechende Ergebnisse lieferten. Das Protokoll umfasst die neoadjuvante Chemoradiatio der Patienten in Form von

1 Einleitung

Radiotherapie in Kombination mit Bolusgaben von 5-Fluoruracil und anschließender endoluminaler Brachytherapie [101]. Bei nach diesem Protokoll vorbehandelten Patienten mit einem Klatskin-Tumor konnten zwischen 2004 und 2012 5-Jahres Überlebensraten von 65 bis 82% nach LTX erzielt werden [101-104] (**Tabelle 1.7**).

Tabelle 1.7: Studien zur LTX nach neoadjuvanter Behandlung anhand des Mayo-Protokolls bei Patienten mit Klatskin-Tumor zwischen 2004 und 2012. (*JÜ = Jahres-Überleben).

Referenz	Studien- design	Anzahl Patienten gesamt	Anzahl Patienten LTX n (%)	5-JÜ* gesamt	5-JÜ* nach LTX
Heimbach, 2004 [101]	Retrospektiv	50	28 (56)	-	82%
Rea, 2005 [102]	Retrospektiv	71	38 (54)	58%	82%
Rosen, 2008 [103]	Retrospektiv	148	90 (61)	55%	71%
Murad, 2012 [104]	Retrospektiv Multizentrisch	287	214 (75)	53%	65%

Tabelle 1.8: Studien zum Vergleich von Resektion und LTX als kurative Therapie bei Patienten mit Klatskin-Tumor zwischen 2007 und 2018. (*JÜ = Jahres-Überleben)

Referenz	Studien- design	Anzahl Patienten Resektion	Anzahl Patienten LTX	(3) / 5-JÜ* nach Resektion	(3) / 5-JÜ* nach LTX
Robles, 2007 [105]	Retrospektiv	23	10	40%	37%
Kaiser, 2010 [106]	Retrospektiv	7	7	(43%)	(57%)
Croome, 2015 [107]	Retrospektiv	124	90	36%	59%
Ethun, 2018 [108]	Retrospektiv	191	41	18%	64%

Andere Gruppen, außerhalb des Mayo Protokolls, untersuchten die Rolle der LTX im Vergleich zur Resektion bei Klatskin-Tumoren. Die Studien erzielten 5-Jahres-Überlebensraten von 37 bis 64% nach LTX und vergleichbares oder besseres Überleben im Vergleich zu Patienten, die eine Resektion des Tumors erhielten [105-108]. Croome et al. schlugen aufgrund ihrer Ergebnisse die LTX als beste Therapieoption unresektabler Tumore der Klassifikation Bismuth Typ IV vor [107]. Es handelte sich bei allen aufgeführten Studien um retrospektive Analysen, deren Ergebnisse noch nicht in prospektiv randomisierten Testreihen repliziert wurden.

1.4.2 Intrahepatische Tumore

Aufgrund früher Publikationen kurzer Überlebens- und hoher Rezidivraten ist das iCCC keine anerkannte Indikation zur Durchführung einer LTX in den meisten Transplantationszentren weltweit [99,109]. Die meisten Studien zu postoperativen Ergebnissen nach LTX bei iCCC sind daher retrospektive Analysen, die oft auch inzidentell transplantierte iCCC-Patienten einschließen. Hier wurden zwischen 2004 und 2016 5-Jahres-Überlebensraten von 32 bis 47% publiziert [110-113]. Die größte dieser Studien von Vilchez et al. im Jahr 2016 schloss 440 transplantierte iCCC-Patienten aus der UNOS Datenbank ein und ergab ein 5-Jahres-Überleben von 47% [113].

Tabelle 1.9: Studien zum Überleben von iCCC-Patienten nach LTX zwischen 2004 und 2016. (*JÜ = Jahres-Überleben)

Referenz	Studien- design	Anzahl Patienten gesamt	Anzahl Patienten LTX bei iCCC n (%)	5-JÜ* Kontroll- gruppe	5-JÜ* nach LTX	Signifikanz
Robles, 2004 [110]	Retrospektiv	59	23	-	42 %	-
Sotiropoulos, 2008 [112]	Retrospektiv	10	10 (100)	-	33%	-
Sapisochin, 2011 [111]	Retrospektiv	40	10 (25)	62%	32%	p < 0.03
Vilchez, 2016 [113]	Retrospektiv	4049	440	62%	47%	p < 0.01

1.4.3 Neue Forschungsaspekte

In den letzten Jahren versuchten Forschungsgruppen zunehmend Allokationskriterien zu formulieren, innerhalb derer CCC-Patienten für eine LTX gelistet werden können. Facciuto et al. verglichen 2015 das post-LTX Überleben von HCC-Patienten innerhalb der MILAN-Kriterien mit iCCC-Patienten, die sie ebenfalls im Sinne der MILAN Kriterien selektierten. Sie fanden für beide Gruppen vergleichbare Überlebens- und Rezidivraten [114]. In einer Studie mit 126 Patienten fanden Sapisochin et al. 2014 ein vergleichbares Überleben von Patienten, deren Tumorpathologie nach Transplantation ein HC-CC zeigte, im Vergleich zu transplantierten Patienten mit reinem HCC. Ebenfalls untersuchte die Studie die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße, wobei sich ein 5-Jahres-Überleben von 62% in iCCC- und HC-CC-Patienten fand, wenn deren Tumor uninodulär ≤ 2 cm in der Tumorpathologie war [115]. Diesem Ansatz folgend publizierte die gleiche Forschungsgruppe wenig später weitere Ergebnisse, die darauf hindeuteten, dass iCCC-Patienten ein weitaus besseres Überleben und keine Rezidive nach LTX zeigen, wenn sie in einem besonders frühen Tumorstadium (≤ 2 cm) transplantiert werden [116].

Tabelle 1.10: Studien zum Überleben von CCC-Patienten nach LTX, die potentielle Kriterien zur Transplantationsallokation untersuchen.

Referenz	Untersuchungs- gruppe (UG)	Anzahl Patienten gesamt	Anzahl Patienten UG n (%)	5-JÜ* Kontroll- gruppe	5-JÜ* UG	Signifikanz
Facciuto, 2015 [114]	iCCC innerhalb MILAN-Kriterien	32	10 (31)	79%	78%	p = 0.1
Sapisochin, 2014 [115]	HC-CC	126	15 (12)	86%	78%	p = 0.9
Sapisochin, 2014 [115]	iCCC/HC-CC uninodulär ≤ 2 cm	126	28 (22)	80%	62%	p = 0.4
Sapisochin, 2014 [116]	iCCC uninodulär ≤ 2 cm	29	8 (28)	34%	73%	p = 0.2
Sapisochin, 2016 [117]	iCCC uninodulär ≤ 2 cm	48	15 (31)	45%	65%	p = 0.02

1.4 Stand der Forschung: Lebertransplantation bei CCC

Da diese Studie jedoch nur wenige Patienten einschloss, publizierten Sapisochin et al. 2016 eine größere Multicenter-Studie, um ihre Ergebnisse zu validieren. Sie konnten 48 Patienten ermitteln, die in der Tumorpathologie nach LTX ein iCCC präsentierten. Unter ihnen wurden wiederum die Patienten mit uninodulären Tumoren ≤ 2 cm ermittelt, welche ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben und kleinere Rezidivwahrscheinlichkeit zeigten, als Patienten mit weiter fortgeschrittenem Tumorstadium zum Transplantationszeitpunkt [117].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Aufgrund von Forschungsergebnissen aus der Vergangenheit ist das CCC aktuell in Transplantationszentren in Deutschland und weltweit nicht als standardisierte Indikation zur LTX etabliert. Patienten, bei denen ein CCC diagnostiziert wird, kann daher im Regelfall keine LTX als Therapieoption angeboten werden. Da die Resektion die einzige alternative kurative Therapieoption eines CCC darstellt, besteht für Patienten mit einem unresektablen CCC unter diesem Umstand keine Aussicht auf Heilung, zumal sich die Irresektabilität nicht aus der schieren Größe des CCCs ergibt. Vielmehr können bei ungünstiger Lokalisation – beispielsweise bei zentral sitzenden Tumoren – bereits kleinere Tumore nicht mehr kurativ reseziert werden. Gleichzeitig stellt die Organknappheit im Eurotransplantgebiet und darüber hinaus eine große ethische Hürde für die Durchführung von prospektiven klinischen Studien zur LTX bei CCC-Patienten dar. Dadurch ist es schwierig, neue valide Erkenntnisse zum Transplantationserfolg und dem Überleben von CCC-Patienten nach LTX unter aktuellen Transplantationsbedingungen zu erhalten. Um trotz dieser limitierten Möglichkeiten möglichst viele Daten zu generieren und die bestehenden Transplantationsrestriktionen in ihrer Legitimation zu überprüfen, ist die retrospektive Erfassung aller Lebertransplantationen, die in der Vergangenheit bei CCC-Patienten durchgeführt wurden, von elementarer Wichtigkeit.

Die vorliegende Arbeit verfolgt daher das Ziel, den Langzeiterfolg von Lebertransplantationen bei Tumorpatienten am Universitätsklinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München zu vergleichen. Der Fokus liegt hierbei auf dem Vergleich des Langzeitüberlebens nach LTX bei CCC-Patienten und HCC-Patienten. Letztere stellen als größte Gruppe lebereigener Malignitäten die häufigste Indikation für Lebertransplantationen bei Tumorpatienten dar. Konkret sollen folgende Fragen erörtert werden:

1. Präsentieren CCC-Patienten nach LTX ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben als HCC-Patienten?
2. Welchen Einfluss nimmt die Selektion der HCC-Patienten nach Einführung der MILAN-Kriterien auf deren langfristigen Transplantationserfolg? Und wie präsentiert sich der Langzeiterfolg nach LTX bei HCC-Patienten, die außerhalb der MILAN-Kriterien transplantiert werden, im Vergleich zu CCC-Patienten?

2 Fragestellung und Zielsetzung

3. Bestehen Kriterien, die zur besseren Selektion von CCC-Patienten beitragen und somit zu besseren Langzeiterfolgen nach LTX führen können?
4. Lässt sich somit ein Ausblick auf die potenzielle zukünftige Zulassung von CCC-Patienten zur LTx-Warteliste ziehen?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Um den beschriebenen Fragestellungen nachzugehen, wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie entwickelt. Diese besteht aus der statistischen Analyse von Patientendaten, die an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München in den vergangenen Jahren prospektiv erhoben wurden. Da die zu untersuchenden Fragestellungen den Vergleich von zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Grunderkrankung erfordern, handelt es sich hierbei um eine Gruppenstudie, auch Kohortenstudie genannt, die ein Follow-Up-Design mit definierten Endpunkten ermöglicht [118]. Startzeitpunkt der Beobachtung war das Datum, an dem ein Patient eine Lebertransplantation zur kurativen Therapie seiner malignen Erkrankung erhielt. Jeder Patient wurde von seinem Startzeitpunkt an fünf Jahre lang beobachtet. Das Zielereignis war das Versterben des Patienten während des fünfjährigen Beobachtungszeitraums. Die Zensierung (Beobachtungsende) eines Patienten erfolgte, wenn vor Abschluss der Beobachtungsperiode keine weiteren Daten über den weiteren Krankheitsverlauf dokumentiert werden konnten (z.B. Umzug des Patienten oder Nichterscheinen zu Verlaufskontrollen). Ebenfalls als Zensierung flossen solche Patienten ein, die 5 Jahre beobachtet wurden und bei denen während dieser Zeit das Zielereignis nicht eingetreten ist.

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Patienten, die in das Kollektiv der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, sind alle am Universitätsklinikum Großhadern der LMU München aufgrund eines hepatozellulären oder cholangiozellulären Karzinoms behandelt worden. Es handelt sich um Patienten, die aufgrund ihrer malignen Lebererkrankung hier eine Spenderleber transplantiert bekommen haben. Der Zeitpunkt der Transplantation lag zwischen 1986 und 2014. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte über fünf Jahre bis zum 01.07.2019.

3.1.2 Überlebenszeitanalyse

Um zu untersuchen, ob CCC-Patienten ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben nach LTX aufweisen als HCC-Patienten, wurden die 5-Jahres-Überlebensrate und das mediane Überleben in Monaten der Patientengruppen ermittelt und verglichen. Ebenfalls

erfolgte die Berechnung des Sterberisikos im Vergleich. Die hierfür verwendeten statistischen Methoden sind detailliert in Kapitel 3.3 aufgeführt und beschrieben.

3.1.3 Risikostratifizierung

Das Studiendesign sah den Überlebenszeitvergleich von Gruppen mit unterschiedlicher Grunderkrankung (CCC vs. HCC) nach einheitlichem Therapieansatz (LTX) vor. Es sollte folglich untersucht werden, ob die LTX als Therapie bei verschiedenen Grunderkrankungen zu ähnlichen oder abweichenden Therapieerfolgen im Sinne der Überlebensprognose führt. Es wird also die Auswirkung einer konstanten Variable (LTX) auf Gruppen untersucht, die unterschiedliche Voraussetzungen aufweisen. Bei einem solchen Studiendesign kann eine Risikostratifizierung angewandt werden, um Variablen zu ermitteln, welche das Ergebnis der einzelnen Gruppen in Abhängigkeit dieser unterschiedlichen Voraussetzungen beeinflussen könnten. Hierbei ist entscheidend, dass die Stratifikationsvariablen zu Beginn der Studie festgelegt werden, da eine Suche von Variablen auf Grundlage von bereits ermittelten Ergebnissen im Laufe der Studie eine statistische Verzerrung darstellen würde, so genanntes „Daten fischen“ [119]. Solange die Stratifizierung zu Studienbeginn geplant und festgelegt wurde, kann sie auch am Ende der Studie erfolgen [119,120]. Dieses Vorgehen wurde in der vorliegenden Studie gewählt. Nachfolgend werden die berücksichtigten Stratifikationsvariablen aufgelistet und erläutert.

3.1.3.1 Stratifikationsvariable der HCC-Patienten: MILAN-Kriterien

Die MILAN-Kriterien wurden erstmals 1996 beschrieben und werden seither zur Allokation von Spenderorganen für HCC-Patienten in Deutschland angewandt (siehe Kapitel 1.3.2.1). Sie haben breite Akzeptanz erlangt, da in replizierbaren Studien gute Überlebensdaten für HCC-Patienten, welche unter Erfüllung der MILAN-Kriterien transplantiert wurden, erzielt werden konnten. Daher könnten im vorliegenden Studiendesign HCC-Patienten, die nach 1996 transplantiert wurden, möglicherweise von einer Allokation unter MILAN-Kriterien profitieren. Im Vergleich dazu wurden bei CCC-Patienten keine Allokationskriterien entwickelt, die einen solchen Vorteil hervorbringen könnten. Als Stratifikationsvariable wurde die tatsächliche postoperativ pathologisch nachgewiesene Erfüllung der MILAN-Kriterien gewählt. Hierdurch sollte überprüft werden, ob das Outcome der nach 1996 transplantierten HCC-Patienten maßgeblich von einem Vorteil durch Selektion anhand von MILAN-Kriterien beeinflusst wird.

3.1.3.2 Stratifikationsvariable der HCC-Patienten: Tumorfreiheit

Die Auswahl der zweiten Stratifikationsvariable beruhte ähnlich wie die Variable der MILAN-Kriterien auf der Weiterentwicklung des kurativen Therapiekonzepts LTX für HCC-Patienten, welche bei CCC-Patienten nicht in vergleichbarem Maße stattfand. Dieses Therapiekonzept umfasst auch ein neoadjuvantes Therapieschema, durch welches in einigen Fällen bereits Tumorfreiheit zum Zeitpunkt der LTX erzielt werden kann. Bei den betroffenen Patienten kann in der Explantatleber kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden [79]. Durch die Stratifizierung der HCC-Patienten anhand dieser Variable sollte überprüft werden, ob das Outcome der HCC-Patienten nach LTX durch eine neoadjuvant erzielte T0-Situation maßgeblich beeinflusst wird.

3.1.3.3 Stratifikationsvariable der CCC-Patienten: Tumorlokalisation

Der Transplantationserfolg von CCC-Patienten in Abhängigkeit ihrer Tumorlokalisation ist in den vergangenen Jahren mehrfach in den Fokus verschiedener Studien gerückt. Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, befassen sich zum einen die Studien rund um das Mayo-Protokoll gezielt mit dem Therapieerfolg bei Klatskin-Tumoren. Aber auch andere Studienansätze außerhalb dieses Protokolls konnten in retrospektiven Untersuchungen bereits leichte Vorteile von perihilärer Tumorlokalisation für den Transplantationserfolg hervorbringen im Vergleich zu intrahepatischen oder distalen Tumoren.

Das dritte Ziel dieser Arbeit lautet, Variablen zu explorieren, welche den Langzeiterfolg von Lebertransplantationen als kurative Therapie bei CCC im Vergleich zu den Langzeiterfolgen bei HCC-Patienten positiv beeinflussen können. Ziel ist es, Voraussetzungen zu untersuchen, durch welche CCC-Patienten ähnlich stark von einer LTX profitieren können wie HCC-Patienten. Diese Voraussetzungen könnten in Zukunft als Allokationskriterien den Zugang zur Organtransplantation für CCC-Patienten öffnen. Hierfür sollte das 5-Jahres-Überleben nach LTX in der Gruppe der CCC-Patienten bei perihilärer Tumorlokalisation stratifiziert untersucht werden. Es erfolgte sowohl ein Vergleich mit der Überlebensprognose der HCC-Patienten, als auch die Untersuchung, wie stark CCC-Patienten mit perihilärer Tumorlokalisation im Vergleich zu allen CCC-Patienten von einer LTX profitieren.

3.1.3.4 Stratifikationsvariable der CCC-Patienten: Tumorinvasion

Eine Variable, von der bei Erstellung des Studiendesigns bekannt war, dass sie das Outcome der CCC-Patienten negativ beeinflussen könnte, ist ein fortgeschrittenes Tumorstadium im Vergleich zu dem der HCC-Patienten. Das liegt zum einen an der teils inzidentellen Allokation zur LTX, welche weiter fortgeschrittene Tumorstadien in der postoperativen Tumorpathologie zur Folge hatte, als es die präoperative Bildgebung

unter der Verdachtsdiagnose eines HCCs oder einer PBC hätte vermuten lassen. Zum anderen an der beschriebenen fortschrittlicheren Weiterentwicklung peritransplantativer Therapiekonzepte für HCC-Patienten während des 28-jährigen Studienzeitraums, durch welche das Tumorstadium in vielen Fällen stark reduziert werden konnte.

Um das Tumorstadium zu stratifizieren, könnte, wie im Falle der Stratifizierung von HCC-Patienten nach T0-Stadium bei LTX, die TNM-Klassifikation gewählt werden. Da sich jedoch die Klassifikation der T-Kriterien für iCCC, pCCC und dCCC leicht unterscheidet, wurde hier als Stratifikationsvariable die vaskuläre oder perineurale Tumorinvasion gewählt, da diese bei allen drei Entitäten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium korreliert (siehe Kapitel 1.1.2, **Tabelle 1.1**).

3.2 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden aus dem Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS), sowie aus archivierten Papierakten des Universitätsklinikums Großhadern generiert. Die erstmalige Erfassung und Kategorisierung der Daten im Rahmen dieser Studie erfolgte mit Hilfe der Computersoftware Microsoft Excel für macOS (Version 16.32) der Firma Microsoft Corporation, Redmond (USA).

3.3 Statistische Methoden

3.3.1 Auswertungssoftware

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Computersoftware „SPSS Statistics“ (Version 26) der Firma IBM, Armonk (USA) sowie der Software „Prism 9 for macOS“ (Version 9.0.2) der Firma GraphPad Software Inc., La Jolla (USA) durchgeführt. Die Programme ermöglichten die Berechnung aller ausgewählten quantitativen Testverfahren, sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse.

3.3.2 Quantitative Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurden mehrere Methoden und Testverfahren verwendet, welche sich in der Analyse von Überlebenszeiten in der Medizin und der Auswertung onkologischer Fragestellungen bewährt haben. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% für alle Auswertungen gewählt.

3.3.2.1 Kaplan-Meier-Methode

Mit der Kaplan-Meier-Methode können die Überlebenszeiten von Patienten in einem festgelegten Beobachtungszeitraum dargestellt werden. Hierbei werden die Patienten entweder bis zu ihrem Versterben innerhalb dieses Zeitraums beobachtet oder bis zu ihrer Zensierung. Es gibt verschiedene Gründe für die Zensierung eines Patienten. Hierzu zählen bei einer retrospektiven Beobachtung beispielsweise das Fehlen von dokumentierten Kontrolluntersuchungen des Patienten oder das Versterben an einem für die Untersuchung irrelevanten Ereignis (beispielsweise ein Verkehrsunfall). Bei der Kaplan-Meier-Methode sind die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben, sondern werden durch die Ereignisse (Versterben eines Patienten) definiert. Hierdurch ergeben sich während des Beobachtungszeitraums mehrere Zeitintervalle, für welche die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet wird, dass ein Patient, welcher lebend in das Intervall eintritt, dieses auch überleben wird. Das Produkt aller bedingten Wahrscheinlichkeiten für ein Zeitintervall ergibt die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben. Dadurch lassen sich aus einer Kaplan-Meier-Kurve spezielle Überlebensraten (z.B. 1-/3-/5-Jahres-Überlebensrate) und Überlebenszeiten (z.B. mediane Überlebenszeit) ablesen [121].

3.3.2.2 Log-Rang-Test

Der Log-Rang-Test stellt ein nichtparametrisches Verfahren dar, mithilfe dessen Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse berechnet werden können. Es wird hierbei das Mortalitätsrisiko von zwei oder mehr Gruppen berechnet und überprüft, ob sich diese statistisch signifikant unterscheiden. Die hierfür verwendete Testgröße LR ist hierbei annähernd Chi-Quadrat-verteilt, wenn über alle Gruppen eine hinreichende Anzahl an Ereignissen (ca. 30 über alle Gruppen) registriert wird. Der Log-Rang-Test ist nicht das einzige, jedoch das in medizinischen Studien am häufigsten verwendete Verfahren für Gruppenvergleiche von Mortalitätsrisiken. Dabei hat er im Vergleich zu anderen Testverfahren dann die größte Power, wenn die Ereignisraten in den zu untersuchenden Gruppen proportional zueinander sind. Dies entspricht einer Normalverteilungsannahme bei einem t-Test [122].

3.3.2.3 Hazard Ratio

Der Hazard $h(t)$ gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Testperson, bei der zu Beginn eines bestimmten Beobachtungsintervalls das Zielereignis (z.B. Tod) noch nicht eingetreten ist, dieses innerhalb des entsprechenden Intervalls erfährt. Die Hazard Ratio ist der Quotient aus $h_1(t)$ und $h_2(t)$ von zwei Gruppen und berechnet somit deren Risikounterschied für das Eintreten des Zielereignisses im Beobachtungszeitraum [123].

3.3.2.4 Cox-Regression

Die Cox-Regression wird auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet und ist die populärste Methode zur multifaktoriellen Analyse von Überlebensdaten. Es dient der Untersuchung des Effekts mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariable (zensierte Überlebenszeit). Hierdurch kann in klinischen Studien die Schätzung des Therapieeffekts unter Berücksichtigung anderer Faktoren erfolgen, deren Einfluss auf das Überleben als konstant (d.h. unabhängig von der Wahl der Therapie) angenommen werden kann [124].

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation – Patientencharakteristika

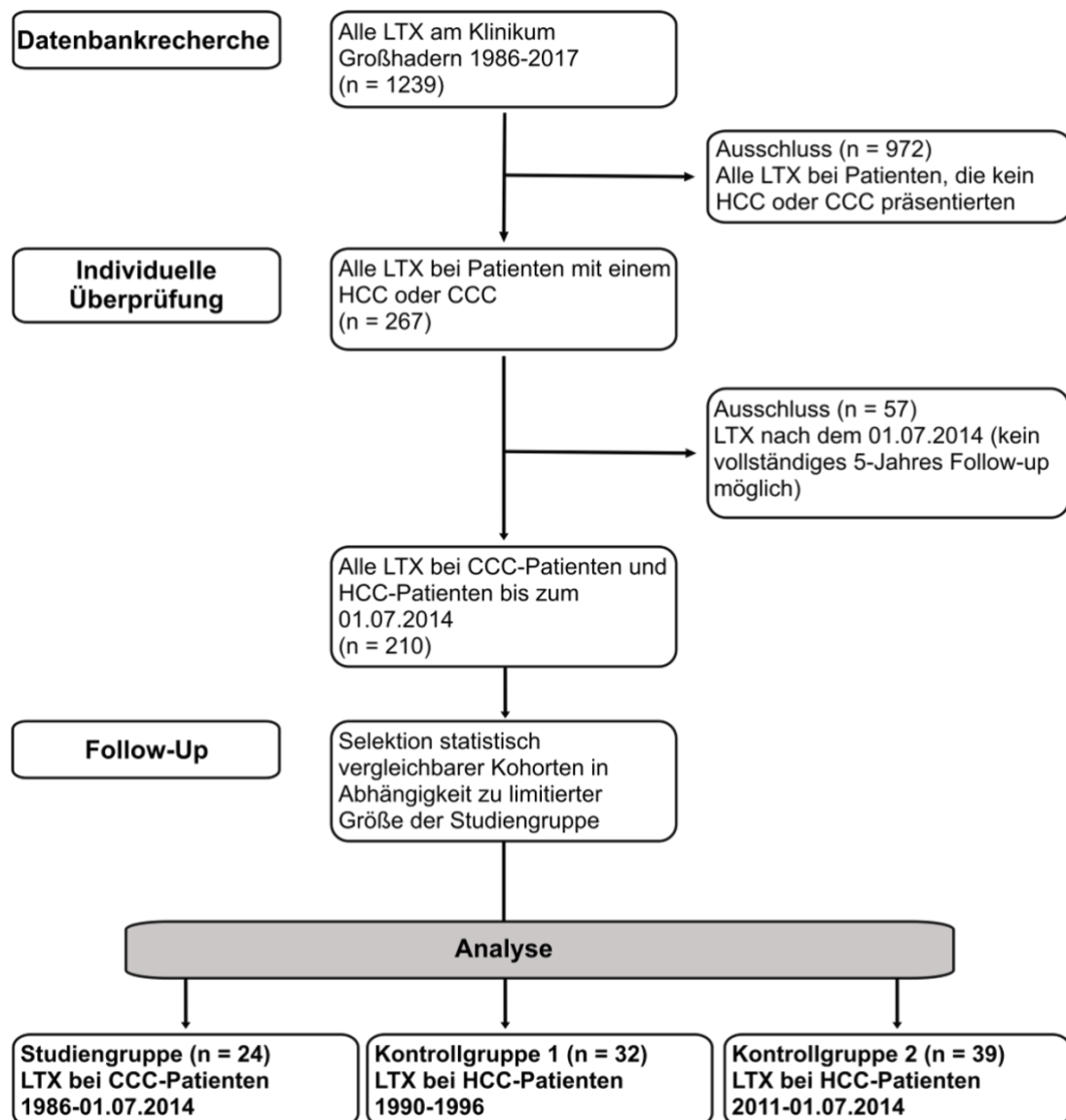


Abbildung 4.1: Flussdiagramm zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien von der primären Datenbankrecherche bis zur finalen Analyse des Untersuchungskollektivs.

Die Generierung der Studienpopulation wird mittels eines Flussdiagramms (**Abbildung 4.1**) dargestellt. Die erstmalige Datenbankrecherche ergab 1239 Fälle von Patienten, welche zwischen 1986 und 2017 eine Lebertransplantation am Universitätsklinikum Großhadern der LMU München erhielten. Hiervon wurden 972 Fälle ausgeschlossen, da

4 Ergebnisse

diese Patienten weder aufgrund eines hepatozellulären oder cholangiozellulären Karzinoms transplantiert wurden, noch inzidentell ein CCC in der Tumorpathologie ihrer Explantatleber gefunden wurde. Von den verbleibenden 267 Patienten wurden nochmals 57 Fälle ausgeschlossen, da ihr Transplantationszeitpunkt nach dem 01.07.2014 lag und somit zum Zeitpunkt der Datenerhebung am 01.07.2019 kein vollständiges 5-Jahres-Follow-up möglich gewesen wäre. Die Analyse der verbleibenden 210 Patienten zeigte eine Population von 24 Patienten, welche ein CCC zum Zeitpunkt der LTX präsentierten. Diese wurde als Studiengruppe CCC ($n = 24$) bezeichnet. Die Kontrollgruppen sollten aus den Patienten bestehen, welche wegen eines HCCs transplantiert wurden. Da in dem betrachteten Zeitraum von 1986 bis zum 01.07.2014 186 Patienten aufgrund eines HCCs eine Lebertransplantation erhielten, wäre diese Gruppe aufgrund der stark unterschiedlichen Stichprobengröße statistisch nicht mit der Studiengruppe vergleichbar gewesen. Es wurden daher zwei Kontrollgruppen gebildet, in die alle HCC-Patienten aus den Jahren 1990-1996 (Kontrollgruppe 1, $n = 32$) und den Jahren 2011-2014 (Kontrollgruppe 2, $n = 39$) eingeschlossen wurden.

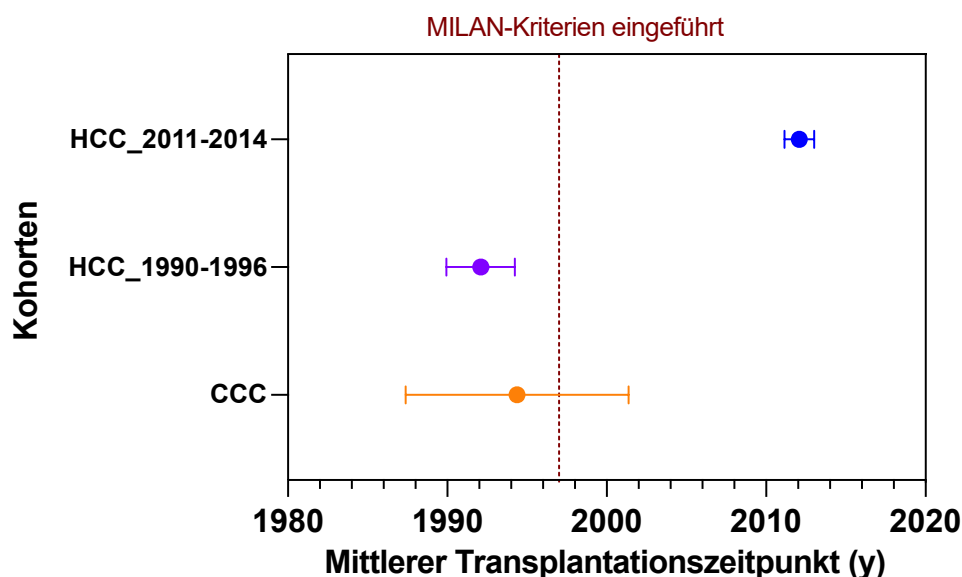


Abbildung 4.2: Grafische Darstellung der mittleren Transplantationszeitpunkte für die drei Kohorten der Beobachtungsstudie. Es wird jeweils der Mittelwert der Transplantationszeitpunkte mit Standardabweichung für die Kohorten HCC_2011-2014 (blau), HCC_1990-1996 (lila) und CCC (orange) dargestellt. Die Einführung der MILAN-Kriterien als Allokationskriterien für HCC-Patienten erfolgte in Deutschland im Jahr 1997 (gestrichelte Linie).

Der erste Zeitraum wurde gewählt, um eine Kontrollgruppe zu generieren, welche im Mittel zu einem ähnlichen Zeitpunkt transplantiert wurde wie die CCC-Patienten, um ähnliche Transplantationsbedingungen abzubilden. Zudem wurden mit dieser Gruppe die Transplantationsbedingungen direkt vor Einführung der MILAN-Kriterien 1997

erfasst. Der zweite Zeitraum wurde so gewählt, dass das Outcome der HCC-Patienten unter aktuellen Transplantationsbedingungen untersucht werden kann. Zudem wurde in der Kontrollgruppe 2 der 01.07.2014 als spätester Transplantationszeitpunkt gewählt und spätere Fälle ausgeschlossen, um einen 5-jährigen Beobachtungszeitraum aller Patienten bis zum Datum der Datenerhebung am 01.07.2019 zu gewährleisten. Eine Darstellung der Transplantationszeiträume aller drei Kohorten ist der **Abbildung 4.2** zu entnehmen.

Die Charakterisierung des Patientenkollektivs ergab ein mittleres Alter von 53,5 Jahren der Patienten zum Zeitpunkt der LTX. Beim Vergleich der Untersuchungsgruppen ergab sich ein signifikanter Altersunterschied der Studiengruppe CCC (47,2 Jahre) und der Kontrollgruppen HCC_1990-1996 und HCC_2011-2014 (53,8 und 57,0 Jahre) mit $p=0.0018$. Ebenfalls unterschieden sich die Gruppen signifikant in der Geschlechterverteilung ($p=0.0081$) mit einem Gesamtanteil von 23.2% Frauen, während der Frauenanteil in der Studiengruppe CCC bei 45,8% lag. Die genauen Verteilungen sind der **Tabelle 4.1** zu entnehmen. Hier sind auch weitere Variablen zur Charakterisierung der Untersuchungsgruppen aufgeführt. Für die Kontrollgruppe „HCC 1990-1996“ konnten über die Charakterisierung von Geschlecht und Alter hinaus kaum Daten erfasst werden, da die entsprechenden Klinikakten weder digital noch analog zur Verfügung standen. Die entsprechenden Fälle sind daher als unbekannt aufgeführt. Im Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test wurde die Kontrollgruppe HCC_1990-1996 exkludiert, da der Test durch die fehlenden Daten sonst ungültig wäre. Es wurde das Vorhandensein einer Leberzirrhose, sowie anderer die Leber betreffender Vorerkrankungen erhoben, wobei sich die Gruppen jeweils signifikant unterschieden ($p<0.0001$). In der Kontrollgruppe HCC_2011-2014 bestand bei 82% der Patienten eine Leberzirrhose, während dies nur bei 20,8% der Patienten aus der Gruppe CCC der Fall war. Allerdings war der Status der Leberzirrhose in der Gruppe CCC auch bei 50,5% der Patienten wegen fehlender Daten unbekannt. Bei den weiteren Vorerkrankungen der Leber zeigte sich die PSC mit 20,8% nur in CCC-Patienten, während Hepatitis C und C2-Abusus nur bei HCC-Patienten auftraten. Wiederum fiel in der Gruppe der CCC-Patienten der unbekannte Status der Vorerkrankung mit 45,8% ins Gewicht. Die Erhebung des Child Scores zum Zeitpunkt der LTX erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, ebenso wie der Mittelwertvergleich des Zeitintervalls von der Diagnose bis zur LTX in Tagen. Alle weiteren Variablen – die Anzahl der Tumorknoten, die summierte Größe aller Läsionen, sowie die Kategorisierung postoperativer Komplikationen – ergaben signifikante Gruppenunterschiede im Chi-Quadrat-Test.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.1: Patientencharakteristika und Kontrollvariablen der Untersuchungsgruppen. *aufgrund fehlender Daten wurde der Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test hier nur auf die Studiengruppe und die Kontrollgruppe HCC_2011-2014 angewandt; **aufgrund fehlender Daten in zwei von drei Untersuchungsgruppen ist hier kein quantitativer Gruppenvergleich möglich; y: Jahre; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus; d: Tage; post-OP: postoperativ;

Patienten- charakteristika und Kontroll- variablen	Alle N (%) / Mittelwert [95% KI]	Studiengruppe CCC N (%) / Mittelwert [95% KI]	Kontrollgruppe HCC_1990-1996 N (%) / Mittelwert [95% KI]	Kontrollgruppe HCC_2011-2014 N (%) / Mittelwert [95% KI]	p-Wert (Studien- gruppe vs. Kontroll- gruppen)
Gesamtzahl	95 (100%)	24 (25.3%)	32 (33.7%)	39 (41.0%)	
Geschlecht					
Weiblich	22 (23.2%)	11 (45.8%)	6 (18.8%)	5 (12.8%)	
Männlich	73 (76.8%)	13 (54.2%)	26 (81.2%)	34 (87.2%)	0.0081
Alter (y)	53.5 [51.2-55.7]	47.2 [42.6-51.8]	53.8 [50.0-57.6]	57.0 [53.9-60.2]	0.0018
Leberzirrhose					
Ja	38 (40.0%)	5 (20.8%)	1 (3.1%)	32 (82.0%)	
Nein	7 (7.4%)	7 (29.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Unbekannt	50 (52.6%)	12 (50.5%)	31 (96.9%)	7 (18.0%)	<0.0001*
Andere Vorerkrankung					
Keine	11 (11.6%)	7 (29.2%)	0 (0%)	4 (10.3%)	
Hepatitis B	9 (9.5%)	1 (4.2%)	0 (0%)	8 (20.5%)	
Hepatitis C	11 (11.6%)	0 (0%)	1 (3.1%)	10 (25.6%)	
C2-Abusus	16 (16.8%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (41.0%)	
PSC	5 (5.3%)	5 (20.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Unbekannt	48 (50.5%)	11 (45.8%)	31 (96.9%)	6 (15.4%)	<0.0001*
Child Score					
A	23 (24.2%)	7 (29.2%)	0 (0.0%)	16 (41.0%)	
B	14 (14.7%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	11 (28.2%)	
C	7 (7.4%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	5 (12.8%)	
Unbekannt	51 (53.7%)	12 (50.0%)	32 (100.0%)	7 (18.0%)	0.0563*
Anzahl Läsionen					
0	11 (11.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (28.2%)	
1	19 (20.0%)	6 (25.0%)	0 (0.0%)	13 (33.3%)	
2-3	10 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (25.6%)	
>3	5 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (12.8%)	
Unbekannt	50 (52.6%)	18 (75.0%)	32 (100.0%)	0 (0.0%)	<0.0001*
Summierte Größe der Läsionen					
≤ 2 cm	16 (16.8%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	15 (38.5%)	
> 2cm	20 (21.1%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	17 (43.6%)	
Unbekannt	59 (62.1%)	20 (83.3%)	32 (100.0%)	7 (17.9%)	<0.0001*
MILAN-Kriterien erfüllt					
Ja	27 (38.0%)	-	0 (0.0%)	27 (69.2%)	
Nein	12 (16.9%)	-	0 (0.0%)	12 (30.8%)	
Unbekannt	32 (45.1%)	-	32 (100.0%)	0 (0.0%)	**
Zeit (d) Erstdiagnose bis LTX	360 [238-483]	124 [2-246]	-	415 [272-559]	0.0575*
Post-OP Komplikationen					
Keine	14 (14.7%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	10 (25.6%)	
Leichte (I-III)	21 (22.1%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	18 (46.2%)	
Schwere (IV-V)	7 (7.4%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	4 (10.3%)	
Unbekannt	53 (55.8%)	14 (58.3%)	32 (100.0%)	7 (17.9%)	0.0048*

Da über die Erfüllung der MILAN-Kriterien zum Transplantationszeitpunkt nur in der Kontrollgruppe HCC_2011-2014 Daten vorlagen, war hier kein quantitativer Gruppenvergleich möglich. Patienten der Kontrollgruppe HCC_2011-2014 zeigten häufiger multiple Tumorerläsionen und ebenfalls häufiger keine oder leichte postoperative Komplikationen im Vergleich zur Gruppe CCC. Für die Interpretation aller Vergleiche muss die hohe Zahl an unbekanntem Variablen für die Gruppe CCC (45,8% bis 83,3%) beachtet werden.

4.2 Überleben nach Lebertransplantation bei maligner Leberentität

Zunächst wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Studien- und Kontrollgruppen verglichen. Die Überlebenszeiten der drei Gruppen nach Transplantation sind grafisch als Kaplan-Meier-Kurven in der **Abbildung 4.3** dargestellt.

Die Überlebenszeitanalyse ergab ein medianes Überleben von 22 Monaten (entspricht 1,8 Jahre) für die Gruppe CCC. Für die Gruppe HCC_2011-2014 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer bei über 50%, wodurch sich keine mediane Überlebenszeit ableiten lässt, da mehr als die Hälfte der Patienten den Beobachtungszeitraum überlebt haben. Der Log-Rang-Test zeigte einen deutlich signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Gruppen mit $p < 0.0001$. Die Hazard Ratio von HCC_2011-2014 zu CCC ergab 3.661 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1.627 bis 8.235. Patienten aus der Gruppe CCC haben somit ein 3,661-fach höheres Sterberisiko innerhalb des 5-jährigen Beobachtungszeitraums als die Patienten der Gruppe HCC_2011-2014. Ihr Risiko ist demnach um ca. 266% erhöht.

Anders stellte sich der Vergleich der Gruppe CCC mit der Kontrollgruppe HCC_1990-1996 dar. Die Überlebenszeitanalyse ergab ein medianes Überleben von 17 Monaten (entspricht 1,4 Jahre) für diese Kontrollgruppe. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur medianen Überlebenszeit der Gruppe CCC (Log-Rang-Test mit $p = 0.950$). Die Hazard Ratio von CCC zu HCC_1990-1996 betrug 1.020 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.5413 bis 1.923. Somit besteht ein nicht signifikant unterschiedliches Sterberisiko für die Patienten der beiden Gruppen, während die mediane Überlebenszeit der CCC-Patienten 5 Monate länger ist als die der in den 1990er Jahren transplantierten HCC-Patienten.

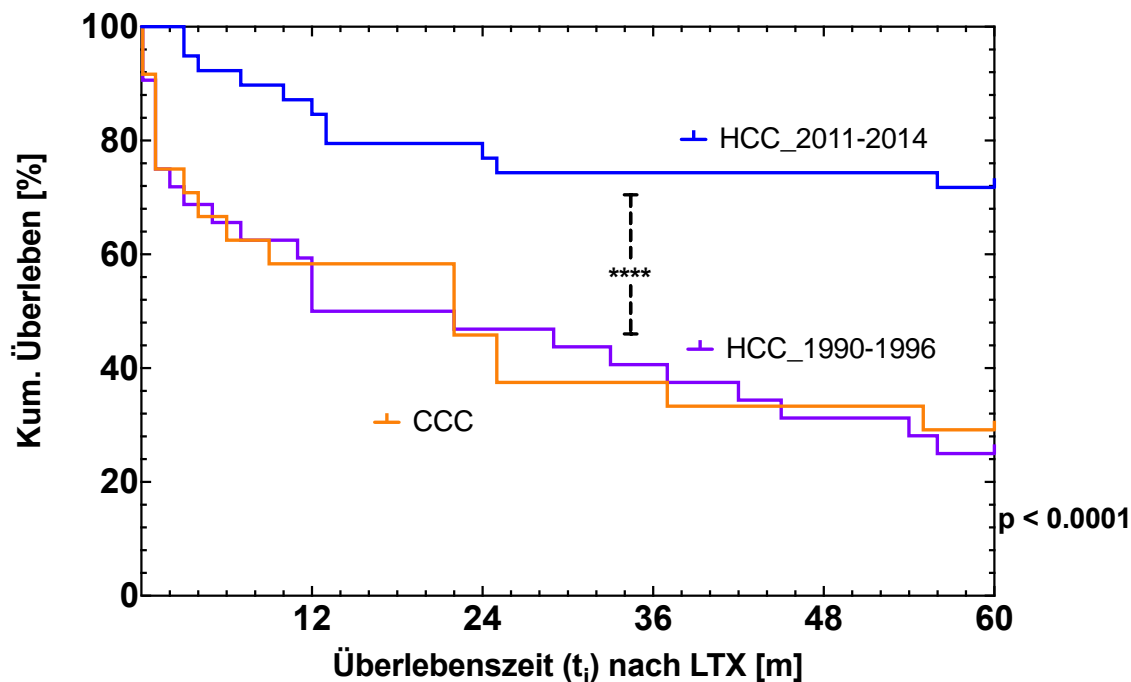


Abbildung 4.3: Kaplan-Meier Kurven für die Überlebenszeit von 95 Patienten mit maligner Leberentität nach kurativer Organtransplantation. Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass ein Patient aus der Gruppe CCC (orange), HCC_1990-1996 (lila) oder HCC_2011-2014 (blau) eine Zeit (in Monaten) überlebt. In der Gruppe CCC sind bei $n = 24$ Patienten 17 Ereignisse und 7 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_1990-1996 sind bei $n = 32$ Patienten 24 Ereignisse und 8 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_2011-2014 sind bei $n = 39$ Patienten 28 Ereignisse und 11 Zensierungen eingetreten. **** steht für $p < 0.0001$.

4.3 Risikostratifizierung der Kontrollgruppe HCC_2011-2014

In Kapitel 4.2 wurde das 5-Jahres-Überleben von Studien- und den beiden Kontrollgruppen statistisch verglichen. Hierbei ergaben sich signifikant bessere Überlebenszeiten der Kontrollgruppe HCC_2011-2014 im Vergleich zur Studiengruppe CCC. Die Kontrollgruppe HCC_1990-1996 lieferte jedoch im 5-Jahres-Überlebensvergleich Ergebnisse, welche nicht signifikant von denen der Studiengruppe CCC abwichen und somit ebenfalls signifikant schlechter blieben als die der Kontrollgruppe HCC_2011-2014. Im nächsten Schritt sollte untersucht werden, ob es Faktoren gibt, welche spezifisch auf die Gruppe HCC_2011-2014 zutreffen und hier zu einer Risikostratifizierung im Sinne eines besseren Langzeiterfolgs der LTX beitragen.

4.3.1 Einfluss der Selektion nach MILAN-Kriterien auf den Transplantationserfolg bei HCC-Patienten

Im vorliegenden Studiendesign waren die Patienten der Gruppe HCC_2011-2014 die einzigen, welche möglicherweise von einer Allokation unter MILAN Kriterien profitierten.

Die Patienten der Gruppe HCC_1990-1996 wurden vor Einführung der MILAN-Kriterien transplantiert und für Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom werden die MILAN-Kriterien nicht zur Allokation angewandt. Um einen Effekt im Sinne einer Risikostratifizierung der MILAN-Kriterien auf die Kontrollgruppe HCC_2011-2014 zu untersuchen, wurde diese in die Gruppen HCC_innerhalb MILAN und HCC_außerhalb MILAN aufgeteilt und die 5-Jahres-Überlebensdaten mit der Studiengruppe verglichen. Die Überlebenszeiten der drei Gruppen nach Transplantation sind grafisch als Kaplan-Meier-Kurven in der **Abbildung 4.4** dargestellt.

Die Überlebenszeitanalyse ergab ein medianes Überleben von 22 Monaten (entspricht 1,8 Jahre) für die Studiengruppe CCC. Für die Gruppen HCC_innerhalb MILAN und HCC_außerhalb MILAN liegt der Kaplan-Meier-Schätzer wiederum jeweils bei über 50%, wodurch sich keine mediane Überlebenszeiten ableiten ließen. Der Log-Rang-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Gruppen HCC_innerhalb MILAN und HCC_außerhalb MILAN ($p = 0.7911$). Im Überlebenszeitvergleich mit der Studiengruppe CCC blieb somit auch die Gruppe HCC_außerhalb MILAN signifikant besser ($p = 0.0274$). Die Hazard Ratio von CCC zu HCC_außerhalb MILAN ergab 3.108 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1.308 bis 7.389. Das Sterberisiko der Patienten aus der Gruppe CCC ist demnach gegenüber der Gruppe HCC_außerhalb MILAN um ca. 211% erhöht. Das 5-Jahres-Überleben betrug für die CCC-Patienten 29,2%, für die Gruppe HCC_außerhalb MILAN 69,2% und für die Patienten, die innerhalb der MILAN-Kriterien transplantiert wurden, 73,1%.

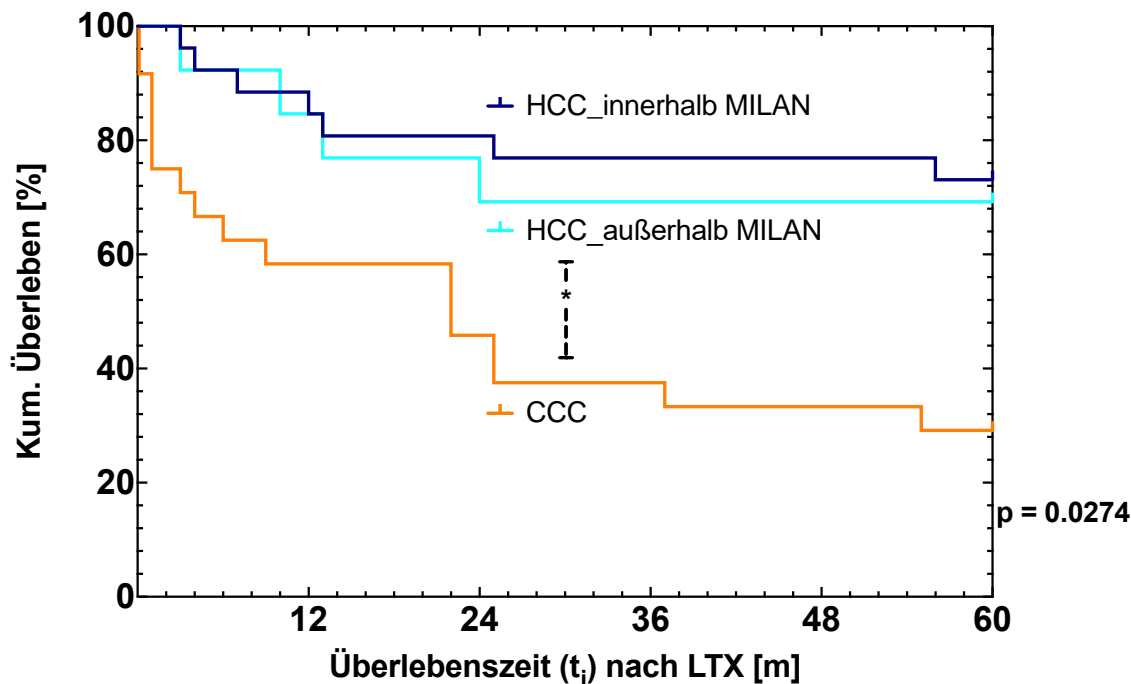


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten und HCC-Patienten, die innerhalb/außerhalb der MILAN-Kriterien eine LTX erhielten. Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass ein Patient aus der Gruppe CCC (orange), HCC_außerhalb MILAN (türkis) oder HCC_innerhalb MILAN (dunkelblau) eine Zeit (in Monaten) überlebt. In der Gruppe CCC sind bei $n = 24$ Patienten 17 Ereignisse und 7 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_außerhalb MILAN sind bei $n = 13$ Patienten 9 Ereignisse und 4 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_innerhalb MILAN sind bei $n = 26$ Patienten 19 Ereignisse und 7 Zensierungen eingetreten. * steht für $p < 0.05$.

4.3.2 Einfluss präoperativer Tumorfreiheit durch neoadjuvante Therapie auf den Transplantationserfolg bei HCC-Patienten

Auch die präoperativ erzielte T0-Situation durch neoadjuvante Therapie ist ein Kriterium, welches nur auf die Kontrollgruppe HCC_2011-2014 zutrifft und hier zu einer Verbesserung des Transplantationserfolgs führen könnte. Das bedeutet, dass durch neoadjuvante Therapieschemata zum Zeitpunkt der LTX bereits keine vitalen Tumorerkrankungen mehr in der Explantatleber nachweisbar waren. Hierbei wurden die Patienten der Gruppe HCC_2011-2014, bei denen in der postoperativen Pathologie kein Tumorrestgewebe nachweisbar war, der Gruppe HCC_T0 zugeteilt, alle Patienten mit einer oder mehreren Tumorerkrankungen in der Explantatleber wurden der Gruppe HCC_T1-T4 zugeordnet. Die grafische Darstellung des 5-Jahres-Überlebens der drei Gruppen als Kaplan-Meier-Kurven ist der **Abbildung 4.5** zu entnehmen.

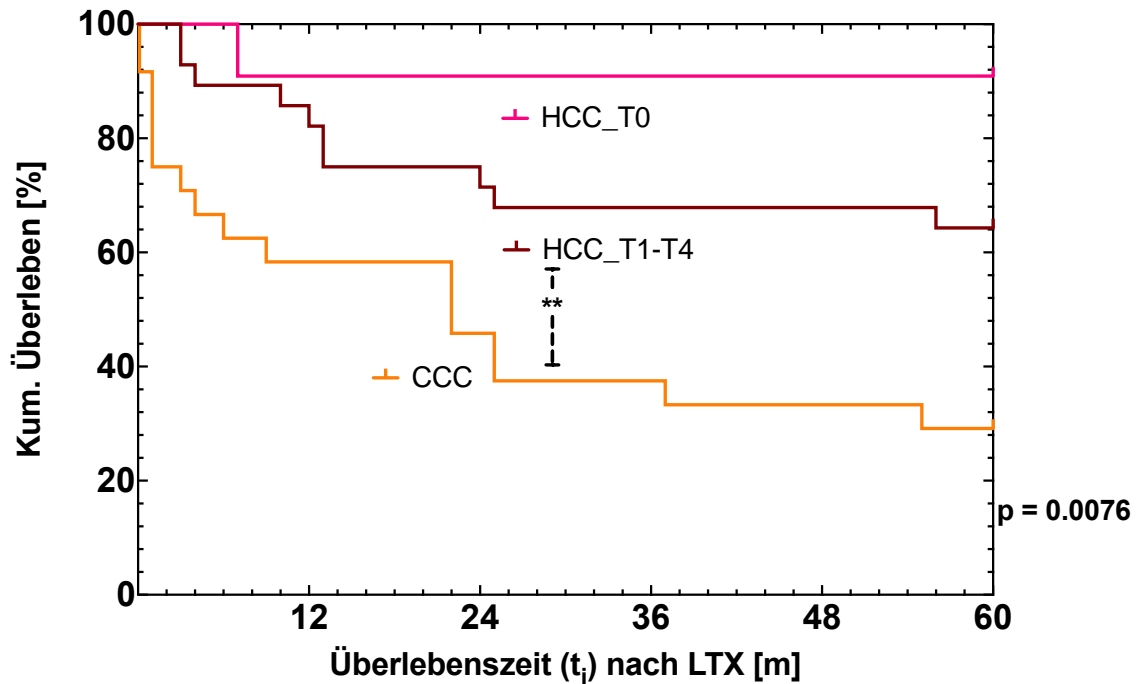


Abbildung 4.5: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten und HCC-Patienten, stratifiziert nach Stadium T0 vs. T1-T4 zum Zeitpunkt der LTX durch neoadjuvante Therapie. Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass ein Patient aus der Gruppe CCC (orange), HCC_T1-T4 (dunkelrot) und HCC_T0 (pink) eine Zeit (in Monaten) überlebt. In der Gruppe CCC sind bei $n = 24$ Patienten 17 Ereignisse und 7 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_T1-T4 sind bei $n = 28$ Patienten 10 Ereignisse und 18 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_T0 sind bei $n = 11$ Patienten 1 Ereignis und 10 Zensierungen eingetreten. ** steht für $p < 0.01$.

Die Stratifizierung ergab zwar deutlich unterschiedliche 5-Jahres-Überlebensraten von 90,9% für die Gruppe HCC_T0 und 64,3% für die Gruppe HCC_T1-T4, der Überlebenszeitvergleich im Log-Rang-Test blieb mit $p = 0.1209$ für diese beiden Gruppen jedoch nicht signifikant. Auch hier liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für beide Gruppen bei über 50%. Die Hazard Ratio von Gruppe CCC zu Gruppe HCC_T1-T4 ergab 2.717 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1.251 bis 5.898. Das Sterberisiko der Gruppe CCC ist in diesem Vergleich also um ca. 172% erhöht.

4.4 Risikostratifizierung der Studiengruppe CCC

Auch für die Studiengruppe CCC wurden bei Erstellung des Studiendesigns Faktoren ermittelt, welche stratifiziert in ihrer Auswirkung auf das postoperative 5-Jahres-Überleben untersucht werden sollten. Der Vergleich erfolgte mit den beiden Kontrollgruppen HCC_1990-1996 und HCC_2011-2014.

4.4.1 Einfluss der Tumorlokalisation auf den Transplantationserfolg bei CCC-Patienten

Bei der Stratifizierung der Studiengruppe CCC nach Tumorlokalisation konnten 12 Patienten identifiziert werden, welche eine perihiläre Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der LTX aufwiesen (Gruppe CCC_perihilär). Von den restlichen 12 Patienten konnte nur in zwei Fällen eine sichere intrahepatische Tumorlokalisation ermittelt werden, da die entsprechenden Daten bei 10 Patienten fehlten. Daher wurden diese 12 Patienten in der Gruppe CCC_intrahepatisch/unbekannte Lokalisation zusammengefasst. Die Kaplan-Meier Kurven zum 5-jährigen Überlebenszeitraum sind in der **Abbildung 4.6** dargestellt.

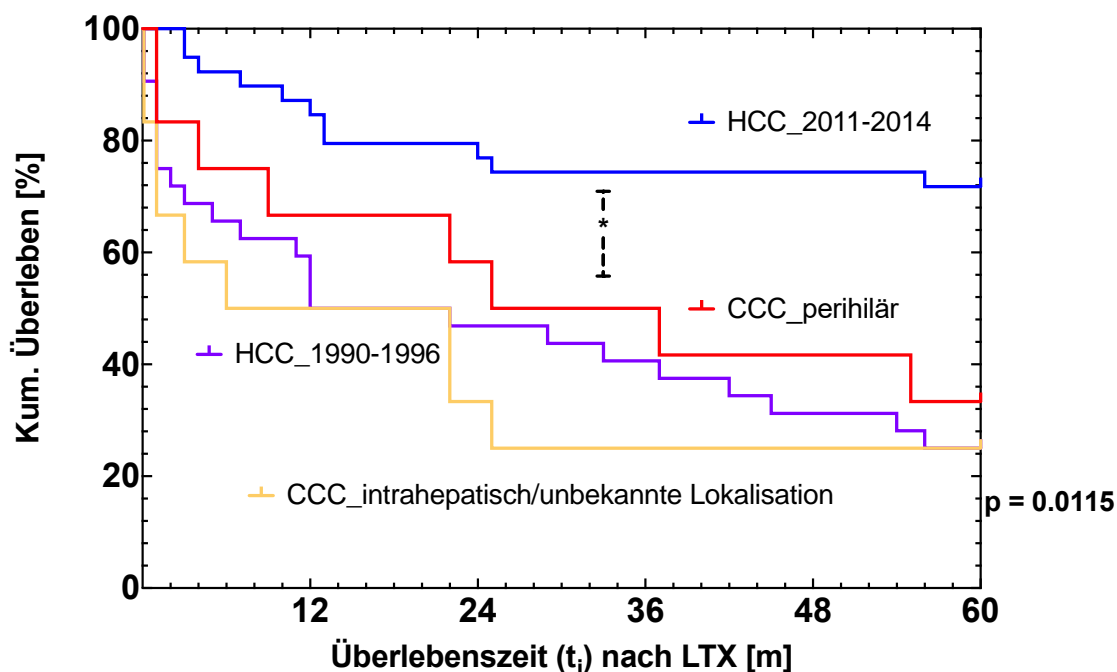


Abbildung 4.6: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten, stratifiziert nach Lokalisation des Tumors, und HCC-Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass ein Patient aus der Gruppe CCC_intrahepatisch/unbekannte Lokalisation (gelb), CCC_perihilär (rot), HCC_1990-1996 (lila) und HCC_2011-2014 (blau) eine Zeit (in Monaten) überlebt. In der Gruppe CCC_intrahepatisch/unbekannte Lokalisation sind bei $n = 12$ Patienten 9 Ereignisse und 3 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe CCC_perihilär sind bei $n = 12$ Patienten 8 Ereignisse und 4 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_1990-1996 sind bei $n = 32$ Patienten 24 Ereignisse und 8 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_2011-2014 sind bei $n = 39$ Patienten 11 Ereignisse und 28 Zensierungen eingetreten. * steht für $p < 0,05$.

Bei der Stratifizierung ergab sich ein 5-Jahres-Überleben von 33,3% für die Gruppe CCC_perihilär und von 25% für die Gruppe CCC_intrahepatisch/unbekannte Lokalisation. Das mediane Überleben war bei perihilärer Tumorlokalisation mit 31 Monaten mehr als doppelt so lang wie das der intrahepatischen und unbekannt

Lokalisationen mit 14 Monaten. Im Log-Rang-Test blieb der Überlebenszeitvergleich mit $p = 0.3646$ nicht signifikant. Im Vergleich mit der Gruppe HCC_1990-1996 zeigte die Gruppe CCC_perihilär ein um 14 Monate längeres medianes Überleben, während die Überlebenszeit im Log-Rang-Test hier ebenfalls nicht signifikant voneinander abwich ($p=0.5119$). Der Vergleich der Gruppe CCC_perihilär mit den HCC-Patienten, die zwischen 2011-2014 transplantiert wurden, blieb im Log-Rang-Test signifikant mit $p = 0.0115$. Die Hazard Ratio von CCC_perihilär zu HCC_2011-2014 ergab 3.025 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.970 bis 9.433. Das Sterberisiko der CCC-Patienten mit perihilärem Tumor ist also um ca. 203% erhöht im Vergleich zur Gruppe HCC_2011-2014.

4.4.2 Einfluss von vaskulärer/perineuraler Invasion auf den Transplantationserfolg bei CCC-Patienten

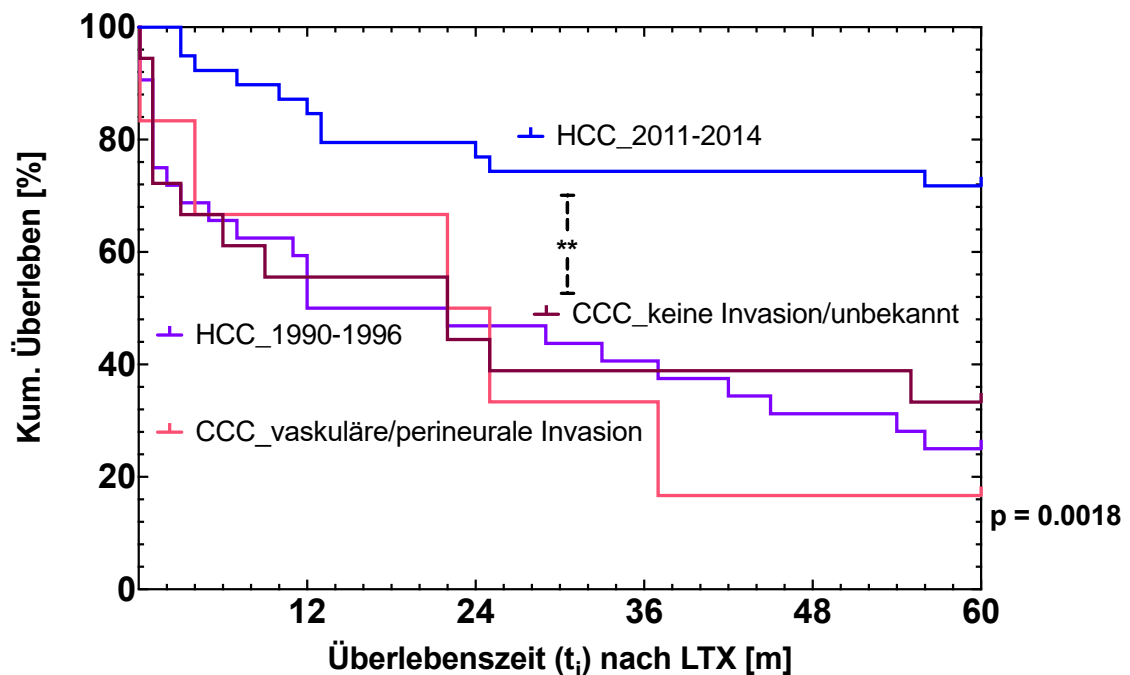


Abbildung 4.7: Kaplan-Meier Kurven für das 5-Jahres-Überleben von CCC-Patienten, stratifiziert nach vaskulärer/perineuraler Invasion des Tumors, und HCC-Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass ein Patient aus der Gruppe CCC_vaskuläre/perineurale Invasion (rosa), CCC_keine Invasion/unbekannt (aubergine), HCC_1990-1996 (lila) und HCC_2011-2014 (blau) eine Zeit (in Monaten) überlebt. In der Gruppe CCC_vaskuläre/perineurale Invasion sind bei $n = 6$ Patienten 5 Ereignisse und 1 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe CCC_keine Invasion/unbekannt sind bei $n = 18$ Patienten 12 Ereignisse und 6 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_1990-1996 sind bei $n = 32$ Patienten 24 Ereignisse und 8 Zensierungen eingetreten. In der Gruppe HCC_2011-2014 sind bei $n = 39$ Patienten 11 Ereignisse und 28 Zensierungen eingetreten. ** steht für $p < 0.01$.

4 Ergebnisse

Zur Stratifizierung nach Vorliegen von invasivem Tumorwachstum zum Zeitpunkt der LTX wurde die Gruppe CCC in die Gruppen CCC_vaskuläre/perineurale Invasion und CCC_keine Invasion/unbekannt unterteilt. Der Gruppe CCC_vaskuläre/perineurale Invasion wurden 6 Patienten zugeteilt, die Gruppe CCC_keine Invasion/unbekannt bestand aus insgesamt 18 Patienten. Von diesen 18 Patienten konnte in 2 Fällen eine Invasion ausgeschlossen werden, bei 16 Patienten lieferte die Datenbankrecherche hierzu keine zuverlässigen Daten.

Die Stratifizierung ergab ein 5-Jahres-Überleben von 33,3% für die Patienten ohne Invasion oder mit unbekanntem Status, während dieses für Patienten mit gesicherter perineuraler oder vaskulärer Invasion 16,7% betrug. Das mediane Überleben unterschied sich mit 22 und 23,5 Monaten nicht signifikant ($p = 0.6591$). Auch im Vergleich mit der Gruppe der zwischen 1990 und 1996 transplantierten HCC-Patienten ergab sich ein nicht signifikant abweichender Überlebenszeitvergleich ($p = 0.6847$). Folglich blieb der Überlebenszeitvergleich der Gruppe CCC_keine Invasion/unbekannt mit der Gruppe HCC_2011-2014 im Log-Rang-Test signifikant ($p = 0.0018$) und ergab ein um ca. 236% erhöhtes Sterberisiko für die CCC-Patienten ohne/mit unbekannter Invasion (Hazard Ratio 3.356; 95%-KI 1.298-8.675).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Fragestellung

Das cholangiozelluläre Karzinom führte in den letzten Jahren laut dem Krebsdatenregister des RKI als zweithäufigste Lebermalignität zu mehreren Tausend Todesfällen pro Jahr in Deutschland. Die Sterberate sank seit den 1990er Jahren nur leicht und ist seit über 10 Jahren nahezu konstant [125]. Die Erforschung kurativer Therapiekonzepte stellt neben der Entwicklung besserer Maßnahmen in Prävention, Vorsorge und Früherkennung einen elementaren Ansatz zur Reduktion von Mortalitäten dar. Im Falle des CCCs können therapeutische Konzepte und die chirurgische Resektion des Tumors bislang nur 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 20% erzielen [125]. Hiermit hat das CCC eine der schlechtesten Prognosen aller malignen Erkrankungen. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass das Wachstumsmuster des CCCs entlang der Gallengänge und somit auch in unmittelbarem Lagebezug zu den portalvenösen und arteriellen Lebergefäßen rasch mit irresektablen Befunden, auch bei vermeintlich kleinen Tumorgrößen, einhergeht. Einen weiteren denkbaren Ansatz zur kurativen Therapie stellt die Organtransplantation dar. Durch diese kann beim hepatozellulären Karzinom als häufigste maligne Entität der Leber ein medianes Überleben von mehr als 60 Monaten und 5-Jahres-Überlebensraten von 50-80% erreicht werden [63]. Dieser Ansatz ist nicht neu, sondern beschäftigt seit den frühen 2000er Jahren vermehrt Forschungsgruppen [101-108,110,112,113]. Gleichzeitig ist die Möglichkeit zur Durchführung prospektiver randomisierter Studien durch den Organmangel beschränkt. Die Entwicklung der letzten Jahre zeigt, dass sich die Organknappheit weiter verschärft und sich die Prognose von Patienten durch lange Wartezeiten zunehmend verschlechtert [77,78]. Dieses Szenario zeigt den Zwiespalt auf, in den sich die Forschung begeben muss, um Allokationsvoraussetzungen für CCC-Patienten zu erforschen, ohne negativ auf die bereits erschwerten Transplantationsbedingungen einzuwirken. Vor diesem Hintergrund stellen retrospektive Auswertungen von erfolgten Transplantationen bei CCC-Patienten den zentralen Forschungsansatz dar. Obgleich in den letzten Jahren einige vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden, reicht die Datenlage zum heutigen Zeitpunkt nicht aus, um neue Einschlusskriterien für CCC-Patienten zu formulieren, die diese zu gleichwertigen Transplantationskandidaten machen wie beispielsweise HCC-Patienten.

An diesem Punkt knüpft die hier vorgestellte Arbeit an und zieht dabei den direkten Vergleich von CCC- zu HCC-Patienten, die unter vergleichbaren externen Voraussetzungen am Klinikum Großhadern transplantiert wurden. Laut dem Tätigkeitsbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation stellte das Klinikum Großhadern im Jahr 2019 mit 68 Lebertransplantationen das drittgrößte Zentrum für LTX in Deutschland dar [126]. Hiermit wird ein wichtiger Beitrag zur Analyse der wenigen vorliegenden Transplantationsergebnisse von CCC-Patienten der letzten Jahrzehnte in Deutschland geleistet, um die Erforschung von Allokationskriterien für potenzielle Organempfänger in dieser Patientengruppe zu unterstützen.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Diskussion des Studiendesigns

In der klinischen Forschung gilt die randomisierte klinische Studie als Goldstandard, um valide, konsistente und objektive Ergebnisse zu generieren [118,127]. Dieses Design ist jedoch aus ethischen, gesellschaftlichen oder politischen Gründen nicht für die Beantwortung aller Fragestellungen der klinischen Forschung anwendbar. Hierunter fällt auch die in dieser Arbeit fokussierte Erarbeitung von Allokationskriterien für Lebertransplantation bei CCC, wie bereits in Kapitel 5.1 erläutert. Um die Gütekriterien der klinischen Forschung zu erfüllen, kommt es weniger auf die unbedingte Durchführung randomisierter Studien, als vielmehr auf die sorgfältige Auswahl des richtigen Studiendesigns für die vorhandenen Voraussetzungen, sowie die Kenntnis und Beachtung möglicher Fehlerquellen, an [128,129]. Vor diesem Hintergrund wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie im Sinne einer Kohortenstudie im Follow-Up-Design durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein ebenfalls weit etabliertes Studiendesign in der humanmedizinischen Forschung. Da es jedoch keine Randomisierung der Patienten ermöglicht, besteht hier ein größeres Risiko für Fehlerquellen, welche statistische Verzerrung begünstigen [129]. Um diese zu verhindern, wurde beim Design der Studie auf die Vermeidung mehrerer Fallstricke geachtet. Zunächst stand hier die Auswahl der Untersuchungsgruppen im Fokus, um diese trotz fehlender randomisierter Zuteilung ohne Selektionsbias zu generieren. Vor dem Hintergrund, dass durch eine geringe Fallzahl eine natürliche Limitation der Anzahl an CCC-Patienten für das Untersuchungskollektiv vorlag, wurden alle dokumentierten Fälle am Klinikum Großhadern mit in die Untersuchung eingeschlossen. Das Jahr des ersten Falles einer LTX bei CCC (1986) diente als Startdatum, von welchem an alle Fälle bis zum Endpunkt, fünf Jahre vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung am 01.07.2019, eingeschlossen wurden. Der Endpunkt (01.07.2014) wurde so gewählt, dass ein vollständiger

fünffähriger Beobachtungszeitraum für jeden Patienten ermöglicht wurde. Es wurden während des 29-jährigen Zeitraums von 1986 bis 2014 insgesamt 24 Fälle von Lebertransplantationen bei CCC-Patienten am Klinikum Großhadern dokumentiert, wovon der Großteil inzidentell, also unter der Vorstellung einer anderen Lebergrunderkrankung, transplantiert wurde. Im Vergleich hierzu war eine deutlich größere Anzahl an LTX bei HCC-Patienten im gleichen Zeitraum zu erwarten. Um statistische Vergleichbarkeit herzustellen, war hier eine weitere Selektion und Bildung von Untergruppen notwendig. Ein solches Vorgehen (präexperimentelle Selektion von Patienten) stellt ein Risiko für die Validität der Studie dar und muss daher diskutiert werden. Es wurde daher darauf geachtet, lediglich die Zeiträume einzugrenzen, aus denen die Vergleichsgruppen der HCC-Patienten generiert wurden, und die Auswahl durch keine anderen Variablen einzuschränken. Auch wurden die Zeiträume nicht willkürlich gewählt. Für die Kontrollgruppe der HCC-Patienten, die die aktuellen Transplantationsbedingungen repräsentieren sollte, wurde der späteste mögliche Endpunkt gewählt (01.07.2014) und Patienten seit 2011 in die Gruppe eingeschlossen, um die Gruppe so mit einer Größe von 39 Patienten statistisch vergleichbar zur Studiengruppe zu halten. So entstand die Kontrollgruppe HCC_2011-2014. Für die zweite Kontrollgruppe, die einen Vergleich zu Transplantationsbedingungen zu einem ähnlichen Zeitpunkt der CCC-Transplantationen (siehe **Abbildung 4.2**) und vor Einführung der MILAN-Kriterien für HCC-Patienten ermöglichen sollte, wurde als Endpunkt das Jahr 1996 (direkt vor Einführung der MILAN-Kriterien in Deutschland) bestimmt und wiederum Patienten aller vorherigen Jahre eingeschlossen, bis eine vergleichbare Gruppengröße erreicht war (32 Patienten). Durch die ausschließliche Einschränkung der Gruppengröße anhand von Transplantationszeiträumen, wird hier einem Selektionsbias entgegengewirkt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die meisten Störvariablen über die Gruppen normalverteilt sind.

Hiervon ausgenommen sind natürlich Variablen, welche entweder nur ein bestimmtes Patientenkollektiv (CCC vs. HCC-Patienten) betreffen, oder aufgrund der unterschiedlichen Transplantationszeitpunkte zu Verzerrungen führen könnten. Daher besteht ein zweiter wichtiger Schritt bei einer Beobachtungsstudie in der Identifikation und Stratifizierung solcher möglicher Störvariablen [129], wie sie in dieser Arbeit stattgefunden hat (siehe Kapitel 3.1.3). Aufgrund der zeitlichen Trennung der beiden Kontrollgruppen und der zwischenzeitlichen Einführung der MILAN-Kriterien, wurden nur Patienten der Gruppe HCC_2011-2014 anhand der MILAN-Kriterien selektiert. Durch diese Selektion kam ein Vorteil für die Gruppe der zwischen 2011 und 2014 transplantierten HCC-Patienten in Betracht. Ebenfalls bestand die Möglichkeit, dass die Patienten dieser Gruppe von einem weiterentwickelten präoperativen Therapiekonzept,

5 Diskussion

welches ein T0-Stadium zum Transplantationszeitpunkt erbrachte, profitierten. Diese beiden Variablen wurden daher für die Gruppe HCC_2011-2014 stratifiziert untersucht.

Der zweite Fokus der Stratifizierung galt der Gruppe CCC. Andere Forschungsgruppen haben in den letzten Jahren bereits begonnen, Stratifizierungsmerkmale zu untersuchen, anhand derer CCC-Patienten ein besseres postoperatives Überleben erzielten als zuvor [114-117]. Diesem Ansatz folgend sollten auch in der vorliegenden Arbeit zwei solche Merkmale untersucht werden, um das resultierende stratifizierte Überleben mit dem der HCC-Patienten zu vergleichen. Da Tumore mit perihilärer Tumorklassifikation (Klatskin Tumore) schon in einigen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen konnten, wurde diese als eine Stratifikationsvariable gewählt [105]. Als zweite Variable wurde die Tumorinvasion als Marker eines fortgeschrittenen Tumorstadiums bei CCC-Patienten gewählt.

Zusammenfassend wurde ein retrospektives Studiendesign im Sinne einer gruppenbasierten Beobachtungsstudie angewandt, welches sich bereits in Studien mit ähnlichen Fragestellungen etabliert hat. Auf die Vermeidung eines Selektionsbias in der Auswahl der Untersuchungsgruppen wurde ebenso geachtet wie auf eine Stratifizierung möglicher Störvariablen.

5.2.2 Diskussion der Auswertungsverfahren

Bei der verwendeten Statistiksoftware „SPSS“ und „GraphPad Prism 9 for MacOS“ handelt es sich um etablierte Programme für statistische Auswertungen in der humanmedizinischen Forschung. Eine Schlagwortsuche in der Meta-Datenbank PubMed ergab für den Suchbegriff „SPSS“ 40.185 Veröffentlichungen und für den Suchbegriff „Graphpad Prism“ 753 Veröffentlichungen, welche die jeweilige Nutzung dieser Programme erwähnten (Stand März 2021). Ein Grund für den Unterschied in der Anwendungshäufigkeit kann die spätere Entwicklung von GraphPad Prism im Vergleich zu dem schon seit 1983 als PC-Software bestehenden Programms SPSS sein. Für die Anwendung von GraphPad Prism erbrachte eine gefilterte Suche bei PubMed bis 2012 nur 66 Resultate, während SPSS bis zu diesem Zeitpunkt bereits über 9000 Mal verwendet wurde. Seit 2013 wird GraphPad Prism deutlich häufiger angewandt als zuvor und ist mittlerweile ebenso wie SPSS als Auswertungssoftware in internationalen Studien etabliert. Die Verwendung von zwei Statistikprogrammen ermöglicht zudem den Vergleich und somit eine interne Validierung der Ergebnisse.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Studienpopulation und Patientencharakteristika

Die Studienpopulation bestand aus 95 Patienten, welche sich auf die drei Untersuchungsgruppen aufteilten. Es wurden insgesamt 10 Variablen erfasst, um die Gruppen zu charakterisieren und eventuelle Unterschiede und mögliche Störvariablen darzustellen. Hierbei viel auf, dass sich lediglich bei zwei der zehn Variablen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab. Der Child-Score und die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Transplantation blieben bei einem Signifikanzniveau von $p=0.05$ nicht signifikant im Gruppenvergleich. Alle anderen Variablen, sowohl allgemeine Charakteristika der Patienten wie die Geschlechterverteilung und das Lebensalter, als auch die krankheitsbezogenen Variablen wie das Auftreten einer Leberzirrhose und anderer Begleiterkrankungen, die Tumorcharakterisierungen durch Größe und Anzahl der Läsionen und das Auftreten von postoperativen Komplikationen, traten signifikant unterschiedlich verteilt über die drei Gruppen auf. Hierbei handelt es sich um einen bekannten und häufig auftretenden Effekt von kohortenbasierten Beobachtungsstudien [129]. Da diese Kohorten verschiedene Patientengruppen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen repräsentieren, kommt es hier nicht zu einer randomisierten Zuteilung von Patienten aus dem Querschnitt der Gesellschaft zu den Untersuchungsgruppen, welche eine Normalverteilung der Charakterisierungsvariablen über die Gruppen wahrscheinlicher machen würde. Vielmehr werden bei einer retrospektiven Kohortenstudie Gruppen mit unterschiedlichen Voraussetzungen gezielt zum Beispiel in Bezug auf den Erfolg einer einheitlichen Intervention verglichen, in diesem Fall das Überleben von CCC- und HCC-Patienten nach Lebertransplantation. Die fehlende Normalverteilung der Charakterisierungsvariablen wird auch als fehlende Strukturgleichheit bezeichnet und stellt eine Schwäche dieses Studiendesigns dar, da sich diese Variablen als Störfaktoren auswirken und so die Ergebnisse verzerren können [127,129]. Sie ist jedoch nicht auf eine fehlerhafte Generierung der Kohorten, sondern vielmehr auf die natürlichen Unterschiede der Patientengruppen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und Erkrankungszeitpunkten zurückzuführen und daher in dieser Studie nicht zu verhindern. Die Ergebnisse müssen also unter der Einschränkung möglicher Störvariablen betrachtet werden. Hinzu kommt, dass die Gruppenvergleiche der Patientencharakteristika selbst auch nur als bedingt aussagekräftig angesehen werden können, da viele der erhobenen Variablen aufgrund lückenhafter Datendokumentation nicht für alle Patienten erhoben werden konnten. Insbesondere in der Gruppe der HCC-Patienten, die zwischen 1990 und 1996 transplantiert wurden, ergaben sich hier große Lücken und oftmals waren die Daten für die komplette Gruppe

nicht zu ermitteln (siehe **Tabelle 4.1**). Die Charakterisierung des Patientenkollektivs war also für diese Gruppe nur sehr eingeschränkt möglich und auch für die Gruppe der CCC-Patienten mussten viele der Variablen zu etwa 50% als unbekannt dokumentiert werden. Abschließend kann also weder von einer annähernden Normalverteilung der meisten Variablen ausgegangen werden, noch können die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in den Variablen aufgrund großer Datenlücken als uneingeschränkt aussagekräftig erachtet werden. Dadurch ergibt sich eine Einschränkung in der Interpretation der Ergebnisse, die bei der Diskussion und Bewertung Beachtung finden muss. Interessanterweise bestätigte sich bei der Beobachtung der Altersstruktur der Gruppen die allgemein gültige Erfahrung, dass zu späteren Zeitpunkten durchschnittlich ältere Patienten zur LTX einbestellt wurden als in früheren Jahren, was einen indirekten Indikator für den zunehmenden Organmangel darstellt (vgl. Kapitel 1.3.1).

5.3.2 Überlebenszeitvergleich von CCC- und HCC-Patienten

Das unstratifizierte mediane Überleben von CCC-Patienten nach Lebertransplantation betrug in dieser Beobachtungsstudie 22 Monate mit einem 5-Jahres-Überleben von 29,2%. Vergleicht man dieses Ergebnis mit Überlebensraten von CCC-Patienten in anderen Studien, so fällt bereits hier eine höhere Überlebensrate der in dieser Arbeit untersuchten CCC-Patienten gegenüber anderen Gruppen ohne Lebertransplantation auf. Große Studien der letzten Jahre, welche mehrere tausend Patienten einschlossen, lieferten mediane Überlebenszeiten von 7-23 Monaten nach Diagnosestellung. Das unstratifizierte 5-Jahres-Überleben betrug in diesen Studien 1,9 - 10,4% und konnte durch eine Tumoresektion auf bis zu 16,7% erhöht werden [35-38]. Das in dieser Arbeit gezeigte 5-Jahres-Überleben von 29,2% nach LTX stellt im Vergleich hierzu eine deutliche Steigerung dar und zeigt, dass die Lebertransplantation vor allem das Langzeitüberleben der CCC-Patienten deutlich verbessern kann. Dieses Ergebnis zeichnet sich bereits ohne jegliche Selektion der CCC-Patienten ab. Ein Vergleich mit HCC-Patienten und die Untersuchung möglicher Stratifizierungsvariablen wird daher auf Grundlage dieses Ergebnisses umso bedeutungsvoller. Es sollte zunächst der Frage nachgegangen werden, ob die am Klinikum Großhadern transplantierten CCC-Patienten ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben präsentieren als die am gleichen Zentrum transplantierten HCC-Patienten. Der Überlebenszeitvergleich mit HCC-Patienten nach LTX erfolgte mit zwei Gruppen, welche die aktuellen Transplantationsbedingungen (Gruppe HCC_2011-2014) und die Transplantationsbedingungen vor Einführung der MILAN-Kriterien (Gruppe HCC_1990-1996) repräsentieren. Der Vergleich der CCC-Patienten mit der Gruppe HCC_2011-2014 zeigte einen signifikanten Unterschied des posttransplantativen Überlebens zu Gunsten der HCC-Patienten. Von diesen überlebten

mehr als 50% den 5-jährigen Beobachtungszeitraum und das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 71,8%. In mehreren internationalen Studien wurden in den letzten Jahren vergleichbare Ergebnisse zur Überlebensprognose von HCC-Patienten erzielt, was die Repräsentativität der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte stützt [63,64,66]. Die untersuchten CCC-Patienten zeigen also mit 29,2% 5-Jahres-Überleben höhere Überlebensraten als CCC-Patienten ohne Lebertransplantation, jedoch bleibt ihr Ergebnis signifikant schlechter als das von HCC-Patienten nach LTX unter aktuellen Transplantationsbedingungen. Der zweite Kohortenvergleich mit der Gruppe HCC_1990-1996 stellte nun unter zwei Gesichtspunkten einen wichtigen nächsten Schritt dar. Der mittlere Transplantationszeitpunkt war in der Gruppe CCC das Jahr 1994 und in der Gruppe HCC_2011-2014 das Jahr 2012. Die CCC-Patienten sind also im Mittel 18 Jahre früher transplantiert worden als die HCC-Patienten. Hier muss davon ausgegangen werden, dass die Weiterentwicklungen der Transplantationstechniken und des perioperativen Managements der letzten Jahrzehnte sich zu Gunsten der später behandelten HCC-Patienten im Vergleich zu den CCC-Patienten auswirken könnten. Eine Analyse von über 90.000 Patienten aus dem European Liver Transplant Registry zeigt, dass sich insbesondere die perioperative Mortalität und das 1-Jahres-Überleben nach LTX in Europa seit den frühen 1990er Jahren verbessert haben und sich dieser Erfolg auch auf das Langzeitüberleben auswirkt [130]. Mit einem mittleren Transplantationszeitpunkt um 1992 wird mit der Gruppe HCC_1990-1996 eine weitere Kohorte untersucht, die die Transplantationsbedingungen für HCC-Patienten zu einem früheren Zeitpunkt widerspiegelt, der im Mittel nur zwei Jahre von dem Transplantationszeitpunkt der CCC-Patienten abweicht. Hierdurch wird also bereits eine mögliche Störvariable stratifiziert. Darüber hinaus schloss die Gruppe HCC_1990-1996 nur Transplantationen vor Einführung der MILAN-Kriterien ein. Diese Kriterien wurden aufgrund von Studienergebnissen eingeführt, die einen klaren Überlebensvorteil für HCC-Patienten durch ihre Anwendung ermittelten [80]. Da die untersuchten CCC-Patienten nicht von einer solchen Selektion profitieren konnten, könnte dies wiederum eine Variable sein, die als Unterschied zur Gruppe HCC_2011-2014 einen Störfaktor für eine mögliche statistische Verzerrung darstellt. Der zweite Gruppenvergleich zu HCC-Patienten, die vor 1996 transplantiert wurden, bietet also einen ähnlichen Transplantationszeitpunkt und eine Allokation ohne MILAN-Kriterien, wie sie auch bei den CCC-Patienten stattfand.

Das Ergebnis lieferte ein medianes Überleben von 17 Monaten und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 25,0% für die Gruppe HCC_1990-1996. Hier wird deutlich, dass HCC-Patienten, die zwischen 1990 und 1996 transplantiert wurden, sogar eine leicht schlechtere Überlebensprognose hatten als die in dieser Arbeit untersuchten CCC-

Patienten, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant blieb. Dennoch stellt dieses Ergebnis eine Untermauerung der Überlegungen dar, die zur Fragestellung dieser Arbeit führten. Denn während für HCC-Patienten in den 1990er Jahren mit dieser posttransplantativen Überlebensprognose die Allokationsbedingungen erforscht wurden, unter denen es ihnen ermöglicht wurde, in den kommenden Jahren zunehmend von der LTX als kurative Therapieoption zu profitieren, wurden CCC-Patienten aufgrund weniger und unzureichend verifizierter Studienergebnisse von diesem Weg ausgeschlossen. Es stellt sich also die Frage, ob diesen Patienten eine Weiterentwicklung der LTX als potenziell kurative Therapieoption abgesprochen wurde, mit Hilfe derer sie zum heutigen Zeitpunkt ein weitaus besseres und vielleicht vergleichbares Überleben nach LTX präsentieren würden wie HCC-Patienten. Diese Frage lässt sich durch die bisher in dieser Arbeit diskutierten Ergebnisse nicht beantworten, da hierfür eine prospektive Studie mit dem Einsatz gezielter Allokationskriterien und der Transplantation von CCC-Patienten unter heutigen Voraussetzungen notwendig wäre. Sie stellt jedoch einen wichtigen Ansatz für die weitere Stratifizierung in dieser Arbeit dar. Mit ihrer Hilfe sollen mögliche Kriterien determiniert werden, die den Transplantationserfolg der HCC-Patienten heutzutage auf der einen Seite ausmachen, und auf der anderen Seite den Erfolg der CCC-Patienten verbessern könnten. Eine solche Identifizierung von Kriterien könnte dazu beitragen, auch prospektive Studien zur Etablierung der LTX als Therapieoption bei cholangiozellulärem Karzinom zu legitimieren.

5.3.3 Stratifizierung der HCC-Patienten anhand der MILAN-Kriterien

Bei der Erstellung des Studiendesigns für diese Arbeit wurden die MILAN-Kriterien als eines der Stratifizierungsmerkmale erarbeitet, um ihren positiven Effekt auf das postoperative Überleben der HCC-Patienten zu untersuchen. Im ersten Teil der Auswertung ergab sich bereits ein signifikanter Unterschied im postoperativen 5-Jahres-Überleben von HCC-Patienten, die vor und nach Einführung der MILAN-Kriterien transplantiert wurden. Um die Auswirkungen der MILAN-Kriterien noch genauer zu analysieren, wurde die Gruppe der zwischen 2011 und 2014 transplantierten HCC-Patienten unterteilt in Patienten, bei denen die MILAN-Kriterien zum Zeitpunkt der LTX tatsächlich erfüllt waren und solche, die außerhalb der MILAN-Kriterien transplantiert wurden. Als Zuteilungskriterium zu den Gruppen wurde das Ergebnis der pathologischen Untersuchung der Explantatleber gewählt. Es wurde ein positiver Effekt der MILAN-Kriterien auf den Transplantationserfolg erwartet, der sich in einem besseren 5-Jahres-Überleben der Patienten widerspiegelt. Diese Erwartung wurde durch das erzielte Ergebnis nur bedingt erfüllt. Zwar zeigten die Patienten, die innerhalb der MILAN-

Kriterien transplantiert wurden, mit 73,1% ein leicht besseres 5-Jahres-Überleben als die Patienten ohne erfüllte MILAN-Kriterien mit 69,2%. Jedoch blieb dieser Unterschied nicht signifikant. Hierdurch zeigten auch die HCC-Patienten außerhalb der MILAN-Kriterien signifikant bessere Überlebensdaten als die mit ihnen verglichenen CCC-Patienten. Dieses Ergebnis legt nahe, dass der Unterschied der Gruppen von HCC-Patienten, die vor und nach Einführung der MILAN-Kriterien transplantiert wurden und im ersten Teil dieser Arbeit signifikant unterschiedliche Ergebnisse in der Analyse des 5-Jahres-Überlebens präsentierten, nicht allein der Allokation anhand von MILAN-Kriterien zuzurechnen ist. Vielmehr wird durch dieses Ergebnis deutlich, dass weitere Faktoren wie die Weiterentwicklung der Transplantationstechniken und des perioperativen Managements ebenfalls einen Beitrag zu den guten Transplantationsergebnissen von HCC-Patienten heute im Vergleich zu den 1990er Jahren leisten können. Nicht zu unterschätzen ist in diesem Zusammenhang ebenfalls, dass die Faktoren, auf deren Basis HCC-Patienten außerhalb der MILAN-Kriterien von den jeweiligen Transplantationszentren zur LTX gelistet werden, sich ebenfalls durch zunehmende Selektion positiv in Bezug auf das Transplantat- und Patientenüberleben entwickelt haben. Solche Faktoren könnten unabhängig von der Grunderkrankung auch einen positiven Effekt auf das Transplantationsergebnis von CCC-Patienten haben. Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, bräuchte es eine Gruppe von CCC-Patienten, welche in einem ähnlichen Zeitraum wie die aktuellen HCC-Patienten, also zwischen 2011 und 2014, transplantiert wurden. An dieser Stelle ist die vorliegende Arbeit limitiert und kann diesen nächsten wichtigen Schritt in der Untersuchung nicht verfolgen, da in den letzten Jahren keine CCC-Patienten am Klinikum Großhadern transplantiert wurden. Vor dem gleichen Problem stehen andere Forschungsgruppen in Deutschland und weltweit, weshalb es in den letzten Jahren nur zu wenigen Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen kam. Davon abzugrenzen sind die Untersuchungen an den Mayo-Kliniken in den USA, die in den letzten Jahren das Mayo-Protokoll hervorgebracht haben. Hier wurden CCC-Patienten anhand des Protokolls mit Radiotherapie in Kombination mit Bolusgabe von 5-Fluoruracil und anschließender endoluminaler Brachytherapie neoadjuvant therapiert und dann das Überleben nach Lebertransplantation untersucht [101]. Die in Kapitel 1.4.1 dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sind bemerkenswert und bringen ein deutlich besseres Überleben der behandelten CCC-Patienten hervor, als es bisher in anderen Studien erzielt werden konnte [101-104]. Es gibt jedoch auch Kritik an der Arbeit der Mayo-Kliniken-Forschung. Diese bezieht sich vor allem auf eine starke Selektion der Patienten für die Studienteilnahme und eine Transplantation unter T0-Bedingungen, was eine Replizierbarkeit und die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf ein allgemeines Patientenkollektiv im Sinne der Erstellung allgemeingültiger

Allokationskriterien in Frage stellt [131]. Zudem bestehen allgemeine Unterschiede zwischen den Bedingungen für Lebertransplantationen in Deutschland und den USA. Dort werden insgesamt bessere Überlebensraten nach LTX erzielt, was auf den größeren Organpool und ein jüngeres Alter der Organspender zurückzuführen sein kann [132]. Aufgrund der strukturellen Unterschiede im Gesundheitssystem der USA zu Deutschland ist es den Mayo-Kliniken vorbehalten, als eines der wenigen Zentren in den USA eine Lebertransplantation mit vorangestellter Behandlung nach dem Mayo-Protokoll für ausgewählte CCC-Patienten anzubieten. In Deutschland und den weiteren Mitgliedsstaaten der Organisation Eurotransplant müssen jedoch allgemeingültige Kriterien exploriert werden, bevor eine Zuteilung von Organen auch an CCC-Patienten ermöglicht werden kann.

5.3.4 Stratifizierung der HCC-Patienten nach T0-Stadium bei Transplantation

Über die Erfüllung der MILAN-Kriterien hinaus, sollte auch eine präoperativ erzielte T0-Situation durch neoadjuvante Therapie bei HCC-Patienten in ihrer Auswirkung auf den Transplantationserfolg dieser Gruppe untersucht werden. Von 39 HCC-Patienten, die zwischen 2011 und 2014 transplantiert wurden, war bei 11 Patienten in der pathologischen Untersuchung der Explantatleber bereits kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. Es liegt nahe, dass diese Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil nach LTX aufweisen könnten, und so das Ergebnis der Gruppe HCC_2011-2014 maßgeblich beeinflussen. In der Auswertung zeigte sich ein solcher Vorteil. Die Patienten mit T0-Situation überlebten den 5-jährigen Beobachtungszeitraum zu 90,9%, nur ein Patient verstarb bereits im ersten Jahr nach Transplantation. Die Patienten, bei denen zum Transplantationszeitpunkt noch Tumorgewebe nachweisbar war, überlebten diesen Zeitraum zu 64,3%. Obgleich der Überlebenszeitvergleich im Log-Rang-Test nicht signifikant blieb, zeigt sich hier ein Überlebensvorteil der Patienten mit präoperativem T0-Status. Auf der anderen Seite zeigt die Gruppe HCC_T1-T4 immer noch einen signifikanten Überlebensvorteil zu den transplantierten CCC-Patienten, welcher jedoch geringer ausfällt als der der gesamten Gruppe der zwischen 2011-2014 transplantierten HCC-Patienten. Die neoadjuvanten Therapieschemata, welche in fast einem Drittel der transplantierten HCC-Patienten ein präoperatives T0-Stadium erzielten, tragen also zum Transplantationserfolg der HCC-Patienten bei, ebenso wie bereits gezeigt bei der Erfüllung der MILAN-Kriterien. Hier konnten zwei Faktoren gefunden werden, welche den HCC-Patienten vorbehalten sind und aufzeigen, dass die fehlende Erarbeitung von Allokationskriterien und optimalen neoadjuvanten Therapiekonzepten für CCC-Patienten in den letzten Jahrzehnten ein Defizit darstellen,

welche zu kurzen posttransplantativen Überlebensprognosen dieser Patienten beitragen könnten. Im Vergleich zu den derzeit elaborierten medikamentösen HCC-Therapien weisen die etablierten Chemotherapeutika, welchen ihren Einsatz beim CCC finden, zudem nicht ansatzweise vergleichbare Ansprechraten und Überlebenszeitverlängerungen auf. Dadurch wirkt die Notwendigkeit zur Weiterentwicklung chirurgisch-kurativer Verfahren beim CCC umso dringlicher. Die in dieser Arbeit generierten Daten reichen jedoch nicht aus, um eine solche These zu belegen. Sie stellen aber durchaus einen Ansatz dar, der eine weitere klinische Erforschung erfordert.

5.3.5 Stratifizierung der CCC-Patienten anhand der Tumorlokalisation

Um der Frage nach möglichen Faktoren, die den Transplantationserfolg von CCC-Patienten verbessern und den Ergebnissen bei HCC-Patienten in den letzten Jahren annähern könnten, nachzugehen, sollten Stratifizierungsvariablen untersucht werden, die das Überleben der CCC-Patienten potenziell verbessern könnten. Aufgrund der vielversprechenden Studienergebnisse von CCC-Patienten mit Klatskin-Tumoren zwischen 2007 und 2018 [105-108], wurde diese Tumorlokalisation in der vorliegenden Arbeit als Stratifizierungsvariable ausgewählt. Das Überleben von Patienten mit perihilärer Tumorlokalisation sollte im Vergleich zu dem der restlichen CCC-Patienten und der beiden Kontrollgruppen aus HCC-Patienten zu unterschiedlichen Transplantationszeiträumen untersucht werden. In der Gruppe der CCC-Patienten konnten zwar 12 Patienten mit perihilärem Tumor und zwei Patienten mit intrahepatischer Lokalisation identifiziert werden, bei 10 Patienten blieb die Tumorlokalisation aufgrund fehlender Daten unbekannt. Diese Patienten wurden mit den zwei Patienten mit intrahepatischem CCC zu einer Gruppe zusammengefasst, wodurch nicht auszuschließen ist, dass sich auch in dieser Gruppe Patienten befinden, die unbekannter Weise ein perihiläres CCC präsentierten. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Anteil an perihilären CCCs in dieser Gruppe als äußerst niedrig einzuschätzen ist, da diese Gruppe unter der Verdachtsdiagnose eines HCCs transplantiert wurde, was wiederum aufgrund seines Wachstumsmuster am Ehesten als ein iCCC fehlgedeutet werden dürfte. Wichtig ist jedoch sicher zu stellen, dass sich die Gruppe CCC_perihilär nur aus Patienten mit Klatskin-Tumoren zusammensetzt, um zu untersuchen, ob diese eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate erreichen als die restlichen CCC-Patienten und ob es dem der HCC-Patienten ähnlich ist. Im Überlebenszeitvergleich erreichte die Gruppe CCC_perihilär ein 5-Jahres-Überleben von 33,3% und lag damit über der 5-Jahres-Überlebenserwartung der restlichen CCC-Patienten von 25%. Dies könnte beispielsweise durch die früher auftretende Symptomatik mit Cholestasezeichen bei

Klatskin-Tumoren im Vergleich zu intrahepatischen CCCs und der daraus resultierenden zeitnäheren Behandlung erklärt werden. Damit fand eine Verbesserung statt, die jedoch signifikant unterhalb der Überlebenserwartung der HCC-Patienten unter aktuellen Transplantationsbedingungen blieb und nicht signifikant über der Überlebenserwartung der zwischen 1990 und 1996 transplantierten HCC-Patienten lag. Auch erreichten die pCCC-Patienten in dieser Arbeit nicht die 5-Jahres-Überlebenserwartungen anderer Studien der letzten Jahre [105-108]. Dies könnte auf die lückenhafte Datenlage zurückführbar sein, aufgrund derer möglicherweise nicht alle pCCC-Patienten des Untersuchungskollektivs identifiziert wurden. Auch die kleine Kohortengröße von n=12 stellt eine potenzielle Erklärung für das abweichende Ergebnis unserer Auswertung dar. Zudem wurden in den letzten Jahren auch vermehrt Studien veröffentlicht, die auch bei einer intrahepatischen Tumorlokalisation ein gutes Ergebnis nach LTX beschrieben. Dies gilt vor allem wenn in einem besonders frühen Tumorstadium transplantiert wurde [114-117]. Daher wurde auch in dieser Arbeit zusätzlich zur Tumorlokalisation ein Merkmal des Tumorstadiums stratifiziert untersucht.

5.3.6 Stratifizierung der CCC-Patienten nach Tumorinvasion

Da eine Tumorinvasion bei allen drei Lokalisationen des cholangiozellulären Karzinoms (iCCC, pCCC und dCCC, siehe **Abbildung 1.1**) ein fortgeschrittenes Stadium charakterisiert, wurde dieses Merkmal in der vorliegenden Arbeit gewählt, um eine weitere stratifizierte Untersuchung der CCC-Kohorte vorzunehmen. Bei den 6 Patienten, die der Gruppe mit vaskulärer oder perineuraler Tumorinvasion zugeordnet werden konnten, ergab sich ein 5-Jahres-Überleben von 16,7%. Gemäß den Erwartungen haben somit Patienten mit gesichert fortgeschrittenem Tumorstadium eine geringere Wahrscheinlichkeit den 5-jährigen Beobachtungszeitraum zu überleben als der Durchschnitt aller untersuchten CCC-Patienten. Um der Fragestellung nachzugehen, ob CCC-Patienten unter gewissen begünstigenden Voraussetzungen besonders hohe Überlebenschancen nach LTX aufweisen, und auf dieser Grundlage Allokationskriterien etabliert werden können, sollte auch die Gruppe der CCC-Patienten ohne Tumorinvasion im Überlebenszeitvergleich untersucht werden. Aufgrund der lückenhaften Datenlage konnte nur bei zwei CCC-Patienten eine Tumorinvasion sicher ausgeschlossen werden. Eine Auswertung dieser beiden Patienten als eigenständige Kohorte ist statistisch nicht möglich. Um dennoch eine Vergleichskohorte zu den Patienten mit gesicherter Invasion zu generieren, wurden die zwei Patienten ohne Tumorinvasion mit den verbleibenden 16 Patienten mit unbekanntem Stadium zu einer Gruppe zusammengefasst. In dieser Gruppe zeigte sich ein 5-Jahres-Überleben von 33%, welches signifikant unter dem der zwischen 2011 und 2014 transplantierten HCC-Patienten blieb. Im Vergleich zum 5-

Jahres-Überleben von 25,0% der in den 1990er Jahren transplantierten HCC-Patienten zeigte sich hier eine Steigerung von 8%, welche jedoch im statistischen Vergleich dieser beiden Gruppen nicht signifikant war. Aufgrund der lückenhaften Datenlage kann hier keine abschließende Antwort auf die Frage gegeben werden, ob ein frühes Tumorstadium bei CCC-Patienten, gekennzeichnet durch fehlende Tumorinvasion, das Überleben nach LTX signifikant verbessert. Betrachtet man die beiden Patienten gesondert, bei welchen eine Tumorinvasion ausgeschlossen wurde, so sieht man, dass einer der beiden Patienten den 5-jährigen Beobachtungszeitraum überlebt hat und einer nach über 4,5 Jahren verstorben ist. Diese beiden Patienten zeigen also ein weit überdurchschnittliches Überleben nach LTX im Vergleich zur Gruppe aller CCC-Patienten. Ein solches Ergebnis ist jedoch bei der Untersuchung von nur zwei Patienten statistisch nicht verwertbar und liefert daher nur eine Bestätigung des erwarteten Effekts in zwei Einzelfällen. Die fehlenden Daten stellen hier eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar, durch die die Fragestellung nach möglichen Allokationskriterien für CCC-Patienten nicht vollumfänglich beantwortet werden kann.

5.3.7 Wertung und Ausblick

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass CCC-Patienten, die am Klinikum Großhadern in München eine Lebertransplantation erhielten, vergleichbare Überlebenschancen aufweisen, wie zu einem ähnlichen Zeitpunkt in den 1990er Jahren transplantierte HCC-Patienten. Ihre Überlebensprognose könnte durch bestimmte Kriterien wie die perihiläre Tumorlokalisation oder ein zum Transplantationszeitpunkt nicht-invasives Wachstum des Tumors sogar noch verbessert werden. Im Vergleich hierzu konnten HCC-Patienten in den letzten 20 Jahren deutlich von der Weiterentwicklung der LTX als kuratives Therapiekonzept profitieren und erreichen heute weitaus längere Überlebensprognosen. Hier zeigen neben der Weiterentwicklung der Transplantationstechniken sowohl die Selektion nach MILAN-Kriterien, als auch die Reduktion des Tumorstadiums durch neoadjuvante Therapiekonzepte einen positiven Effekt. Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse der CCC-Patienten zu den HCC-Patienten, die vor über 20 Jahren noch nicht von einer solchen Optimierung profitierten, gibt die vorliegende Studie einen Impuls, um die Kriterien weiter zu erforschen, die die Überlebensprognose der CCC-Patienten nach LTX verbessern können. So könnte in Zukunft auch CCC-Patienten der Zugang zu Spenderorganen ermöglicht werden. Die vorliegende Arbeit leistet somit einen wichtigen Beitrag, um die Voraussetzungen für eine klinisch prospektive Studiendurchführung zu unterstützen

6 Zusammenfassung

Die Motivation zur Durchführung dieser Arbeit entstand aus dem Befund der schlechten Überlebensprognosen für Patienten, die an der zweithäufigsten malignen Leberentität, dem cholangiozellulären Karzinom, erkranken. Diesen Patienten stehen bislang nur eingeschränkt kurative Therapiekonzepte wie die chirurgische Resektion des Tumors zur Verfügung, während andere Entitäten wie das hepatozelluläre Karzinom durch eine Lebertransplantation häufig geheilt werden können. Da die seit Jahren bestehende Organknappheit eine strenge Selektion der Transplantatempfänger im Eurotransplantgebiet erfordert, kann die LTX als potenzielles Therapiekonzept für CCC-Patienten nur schwer erforscht werden. Um mit den Daten von durchgeführten Lebertransplantationen bei CCC- und HCC-Patienten am Klinikum Großhadern als einem der größten Transplantationszentren Deutschlands einen Beitrag zur Untersuchung des Transplantationserfolgs bei CCC-Patienten zu leisten, wurde die vorliegende retrospektive Kohortenstudie mit Erfassung aller in den letzten Jahrzehnten an diesem Zentrum transplantierten CCC-Patienten durchgeführt. Hierbei sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob die CCC-Patienten ein signifikant schlechteres Überleben nach LTX präsentieren als HCC-Patienten. So sollte versucht werden, den Transplantationserfolg bei cholangiozellulärem Karzinom mit einer für diese Therapie etablierten Patientengruppe zu vergleichen. Da der durchschnittliche Transplantationszeitpunkt der CCC-Patienten in den frühen 1990er Jahren lag, wurde eine Vergleichsgruppe an HCC-Patienten gebildet, deren Transplantationszeitpunkt ähnlich war. Hierdurch sollten äußere Umstände wie die Transplantationstechniken und Allokationsbedingungen vor Einführung der MILAN-Kriterien abgebildet werden. Ebenfalls erfolgte ein Vergleich mit einer Gruppe an HCC-Patienten, die unter aktuellen Bedingungen des letzten Jahrzehnts transplantiert wurden. Durch diese Gruppe sollte die aktuelle Überlebensprognose nach Lebertransplantation bei maligner Leberentität abgebildet werden. Um die LTX als kuratives Therapiekonzept für CCC-Patienten etablieren zu können, müssen Kriterien gefunden werden, unter denen CCC-Patienten vergleichbar stark von einer LTX profitieren wie HCC-Patienten. Hieraus entstand auch die Fragestellung, wie stark die HCC-Patienten von den in den letzten Jahren etablierten MILAN-Kriterien profitieren und welche Kriterien für CCC-Patienten zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse nach LTX führen könnten.

Die Ergebnisse der Auswertungen zeigen, dass die CCC-Patienten eine leicht bessere Überlebensprognose aufweisen als die zu einem ähnlichen Zeitpunkt transplantierten

HCC-Patienten, wenngleich nicht signifikant. Im Vergleich dazu konnte das 5-Jahres-Überleben von HCC-Patienten in den letzten Jahrzehnten stark verbessert werden, sodass diese 20 Jahre später eine signifikant bessere Prognose nach LTX haben. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, warum die LTX als kurative Therapie für HCC-Patienten stetig weiterentwickelt wurde, während CCC-Patienten nicht von einer solchen Weiterentwicklung profitieren konnten. Zum heutigen Zeitpunkt ist es angesichts der Organknappheit, die die Zuweisung der Organe zu den Empfängern mit bestmöglicher postoperativer Prognose erfordert, schwer, einer Patientengruppe mit schlechterer Überlebensprognose Organe zu transplantieren. So kann die LTX bei CCC-Patienten kaum mehr klinisch erprobt und die Zuweisung anhand von Allokationskriterien nicht optimiert werden.

Die weiteren Untersuchungen dieser Arbeit galten daher zum einen der Ermittlung von Kriterien, die den Transplantationserfolg der HCC-Patienten heutzutage ausmachen. Zum anderen wurden Kriterien untersucht, die die Überlebensprognose der CCC-Patienten nach LTX verbessern könnten. Auf Seite der HCC-Patienten zeigte sich entgegen der Erwartung, dass diese signifikant von der Transplantation innerhalb der MILAN-Kriterien profitieren würden, hier nur ein leichter Vorteil. Weitaus stärker war der positive Effekt auf das Überleben bei HCC-Patienten, die zum Zeitpunkt der LTX durch neoadjuvante Therapie bereits eine T0-Situation aufwiesen. Einen solchen Ansatz verfolgen zum Beispiel Studien an den Mayo-Kliniken in den USA, welche durch neoadjuvante Therapie eine präoperative Minimierung des Tumorstadiums auch bei CCC-Patienten untersuchen und in den letzten Jahren vielversprechende Überlebensraten publizieren konnten [101-104]. Eine entsprechende Untersuchung war im Rahmen des in dieser Arbeit durchgeführten Studiendesigns nicht möglich, da sie ein prospektives Vorgehen erfordert. Um dem vielversprechenden Ansatz der Auswirkung vom Tumorstadium auf den Transplantationserfolg dennoch nachzugehen, wurde die Gruppe der CCC-Patienten stratifiziert auf einen Marker fortgeschrittenen Tumorstadiums hin untersucht: die Tumordinvasion. Im Einklang mit den oben genannten Ergebnissen zeigten die CCC-Patienten mit Tumordinvasion eine deutlich schlechtere Überlebensrate als die, bei denen noch keine Invasion des Tumors vorlag. Hier ergibt sich ein vielversprechender Ansatz, der es CCC-Patienten mit geringeren Tumorstadien in Zukunft ermöglichen könnte, bei der Zuweisung von Organen stärker priorisiert zu werden. Um dies zu erreichen müsste eine entsprechende klinische Studie erfolgen, bei der die signifikante Verbesserung der Überlebenschancen der CCC-Patienten durch eine Transplantation im Vergleich zu den nach wie vor eingeschränkten Erfolgen durch Tumorresektion nachgewiesen werden kann.

Des Weiteren erfolgte in dieser Arbeit auch die stratifizierte Untersuchung des Transplantationserfolgs der CCC-Patienten in Abhängigkeit ihrer Tumorlokalisation. Hier deuteten in den vergangenen Jahren bereits Ergebnisse anderer retrospektiver Auswertungen darauf hin, dass insbesondere perihiläre Tumore bessere Überlebenschancen nach LTX haben könnten als bisher angenommen [105-108]. Mit einem 5-Jahres-Überleben von 33% blieb das Ergebnis dieser Gruppe in der vorliegenden Arbeit leicht hinter den Vergleichsstudien zurück, wenngleich die Gruppe der perihilären Tumore auch in dieser Arbeit eine verbesserte Überlebensprognose im Vergleich zur Gruppe aller CCC-Patienten zeigte. Ob keine signifikante Verbesserung wegen der kleinen Gruppengröße oder lückenhafter Datenlage erzielt werden konnte, bleibt hier offen.

Die Zusammenschau der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigt, dass CCC-Patienten, die am Klinikum Großhadern eine Lebertransplantation erhielten, ein vergleichbares Langzeitüberleben aufweisen, wie zu einem ähnlichen Zeitpunkt transplantierte HCC-Patienten. Durch stratifizierende Faktoren wie ein nicht-invasives Tumorwachstum und eine perihiläre Tumorlokalisation könnte die Überlebensprognose der CCC-Patienten noch weiter verbessert werden. An dieser Stelle ist die durchgeführte kohortenbasierte Beobachtungsstudie durch ihre retrospektive Datenerhebung und resultierende Datenlücken limitiert und es können keine Allokationskriterien determiniert werden, die die Überlebensprognose der CCC-Patienten signifikant verbessern. Gleichzeitig wird gerade durch diesen Umstand aber auch die Bedeutung von prospektiven klinischen Studien für die Erforschung der LTX als kurative Therapieoption für CCC-Patienten deutlich. Wie die vorliegende Studie zeigt, konnten HCC-Patienten in den letzten Jahrzehnten in hohem Maße von der Weiterentwicklung der LTX und der Erforschung geeigneter Allokationskriterien profitieren. Vor dem Hintergrund der vielversprechenden Ergebnisse dieser und anderer Studien (aufgeführt in Kapitel 1.4), stellt die klinische Erforschung der Lebertransplantation als Therapieoption für CCC-Patienten den nächsten Schritt dar.

Literaturverzeichnis

1. Rizvi, S. & Gores, G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* **145**, 1215-1229 (2013).
2. Aselmann, H., *et al.* Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Leber und Gallenwege. (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2018).
3. Klatskin, G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *The American journal of medicine* **38**, 241-256 (1965).
4. Schumpelick, V., Bleese, N. & Mommsen, P. *Kurzlehrbuch Chirurgie*, (Thieme, 2010).
5. Valls, C. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* **5**, 115 (2013).
6. Nakeeb, A., *et al.* Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery* **224**, 463-473; discussion 473-465 (1996).
7. DeOliveira, M.L., *et al.* Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery* **245**, 755-762 (2007).
8. Bismuth, H. & Corlette, M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **140**, 170-178 (1975).
9. Nakanuma, Y., *et al.* Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* **2**, 419-427 (2010).
10. Roskams, T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* **25**, 3818-3822 (2006).
11. Komuta, M., *et al.* Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* **55**, 1876-1888 (2012).
12. Nagtegaal, I.D., *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **76**, 182-188 (2020).
13. *WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019) Digestive system tumours*, (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2019).
14. Mosconi, S., *et al.* Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* **69**, 259-270 (2009).
15. Bergquist, A. & von Seth, E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* **29**, 221-232 (2015).
16. Sripa, B. & Pairojkul, C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* **24**, 349-356 (2008).
17. Sriamporn, S., *et al.* Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Trop Med Int Health* **9**, 588-594 (2004).
18. Shaib, Y. & El-Serag, H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* **24**, 115-125 (2004).

19. Folseraas, T. & Boberg, K.M. Cancer Risk and Surveillance in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis* **20**, 79-98 (2016).
20. Chalasani, N., *et al.* Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* **31**, 7-11 (2000).
21. Bergquist, A., *et al.* Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* **36**, 321-327 (2002).
22. Claessen, M.M., Vleggaar, F.P., Tytgat, K.M., Siersema, P.D. & van Buuren, H.R. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* **50**, 158-164 (2009).
23. Weismuller, T.J., *et al.* Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* **152**, 1975-1984.e1978 (2017).
24. Barner-Rasmussen, N., Pukkala, E., Jussila, A. & Farkkila, M. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. *Scand J Gastroenterol* **55**, 74-81 (2020).
25. Khan, S.A., Thomas, H.C., Davidson, B.R. & Taylor-Robinson, S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet* **366**, 1303-1314 (2005).
26. Li, H., *et al.* Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol* **13**, 161 (2015).
27. Lee, C.H., *et al.* Viral hepatitis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* **100**, 1765-1770 (2009).
28. Peng, N.F., *et al.* Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann Surg Oncol* **18**, 1258-1266 (2011).
29. Michelotti, G.A., Machado, M.V. & Diehl, A.M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **10**, 656-665 (2013).
30. Shaib, Y.H., El-Serag, H.B., Davila, J.A., Morgan, R. & McGlynn, K.A. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* **128**, 620-626 (2005).
31. Lipshutz, G.S., Brennan, T.V. & Warren, R.S. Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. *J Am Coll Surg* **195**, 713-718 (2002).
32. Kubo, S., *et al.* Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **21**, 809-817 (2014).
33. Amin, M.B., *et al.* *AJCC Cancer Staging Manual*, (Springer International Publishing, 2017).
34. Aljiffry, M., Walsh, M.J. & Molinari, M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* **15**, 4240-4262 (2009).
35. Hang, H., *et al.* Cholangiocarcinoma: anatomical location-dependent clinical, prognostic, and genetic disparities. *Ann Transl Med* **7**, 744 (2019).
36. RuiYang, W., ZhiMing, Y., Jiao, F., Liang, Z. & Gang, Z. Evaluation and Recommendation of the 8th Edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC) in 820

-
- Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *J Gastrointest Surg* (2020).
37. Sharma, P. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Annals of Gastroenterology* (2018).
 38. Waseem, D. & Tushar, P. Intrahepatic, Perihilar and Distal Cholangiocarcinoma: Management and Outcomes. *Annals of Hepatology* **16**, 133-139 (2017).
 39. Schirmacher, P. Pathologie der Lebertumoren. *Der Internist* **61**, 131-139 (2020).
 40. Yang, J.D., *et al.* Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 64-70 (2011).
 41. Lok, A.S., *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* **136**, 138-148 (2009).
 42. Bray, F., *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68**, 394-424 (2018).
 43. Ferlay J, C.M., Soerjomataram I, *et al.* Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. (International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon, 2018).
 44. Fitzmaurice, C., *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* **3**, 524-548 (2017).
 45. Altekruse, S.F., McGlynn, K.A. & Reichman, M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* **27**, 1485-1491 (2009).
 46. Hajarizadeh, B., Grebely, J. & Dore, G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **10**, 553-562 (2013).
 47. Yang, J.D., *et al.* Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **111**, 1573-1580 (2016).
 48. Younossi, Z.M., *et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* **62**, 1723-1730 (2015).
 49. Yang, J.D., *et al.* Recent Trends in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Olmsted County, Minnesota: A US Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* **51**, 742-748 (2017).
 50. El-Serag, H.B., Hampel, H. & Javadi, F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**, 369-380 (2006).
 51. Huang, S.F., *et al.* Metabolic risk factors are associated with non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma in Taiwan, an endemic area of chronic hepatitis B. *Hepatol Commun* **2**, 747-759 (2018).
 52. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P.K., Sorensen, H.T. & Vilstrup, H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* **156**, 841-847, w295 (2012).
 53. West, J., Card, T.R., Aithal, G.P. & Fleming, K.M. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* **45**, 983-990 (2017).

54. Gouas, D., Shi, H. & Hainaut, P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer letters* **286**, 29-37 (2009).
55. Wild, C.P., Miller, J.D. & Groopman, J.D. Mycotoxin control in low- and middle-income countries. (International Agency for Research on Cancer 2015, Lyon (FR), 2015).
56. Arlt, V.M., Stiborova, M. & Schmeiser, H.H. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* **17**, 265-277 (2002).
57. Ng, A.W.T., *et al.* Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med* **9**(2017).
58. Rosenquist, T.A. & Grollman, A.P. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair (Amst)* **44**, 205-211 (2016).
59. Cancer, E.A.F.T.S.O.T.L.E.O.F.R.A.T.O. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **56**, 908-943 (2012).
60. Llovet, J., Brú, C. & Bruix, J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in liver disease* **19**, 329-338 (1999).
61. Llovet, J.M., Burroughs, A. & Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* **362**, 1907-1917 (2003).
62. Llovet, J.M., *et al.* Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **100**, 698-711 (2008).
63. Llovet, J.M., *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16018 (2016).
64. Bruix, J. & Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* **53**, 1020-1022 (2011).
65. Kinoshita, A. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World Journal of Hepatology* **7**, 406 (2015).
66. Llovet, J.M., Schwartz, M. & Mazzaferro, V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in liver disease* **25**, 181-200 (2005).
67. Onuma, A.E., *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Cancer: Current Understanding on Mechanisms of Resistance and Biomarkers of Response to Treatment. *Gene Expr* **20**, 53-65 (2020).
68. Starzl, T.E., *et al.* HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet* **117**, 659-676 (1963).
69. Starzl, T.E., *et al.* Orthotopic liver transplantation in man. *Transplantation proceedings* **1**, 216-222 (1969).
70. Calne, R.Y. & Williams, R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J* **4**, 535-540 (1968).
71. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* **4**, 107s-110s (1984).
72. Pichlmayr, R., Ringe, B., Gubernatis, G., Hauss, J. & Bunzendahl, H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* **373**, 127-130 (1988).
73. Strong, R.W., *et al.* Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* **322**, 1505-1507 (1990).

-
74. Wachs, M.E., *et al.* Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* **66**, 1313-1316 (1998).
 75. Organtransplantation, D.S. Zahlen zur Organspende und -transplantation. <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202018%20Leber.pdf> (Aufgerufen am 25.03.2020).
 76. De Martin, E., *et al.* Report of the 24th Annual Congress of the International Liver Transplantation Society. *Transplantation* **103**, 465-469 (2019).
 77. Eurotransplant. Webseite der gemeinnützigen Organisation Eurotransplant. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf> (Aufgerufen am 14.01.2021).
 78. Tacke, F., Kroy, D.C., Barreiros, A.P. & Neumann, U.P. Liver transplantation in Germany. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **22**, 1136-1142 (2016).
 79. Dageforde, L.A., Fowler, K.J. & Chapman, W.C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current update on treatment and allocation. *Curr Opin Organ Transplant* **22**, 128-134 (2017).
 80. Mazzaferro, V., *et al.* Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* **334**, 693-700 (1996).
 81. Doyle, M.B., *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J Am Coll Surg* **215**, 19-28; discussion 28-30 (2012).
 82. Yao, F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* **33**, 1394-1403 (2001).
 83. Ravaioli, M., *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* **8**, 2547-2557 (2008).
 84. Mazzaferro, V., *et al.* Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* **10**, 35-43 (2009).
 85. Sapisochin, G., *et al.* The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* **64**, 2077-2088 (2016).
 86. Kamath, P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* **33**, 464-470 (2001).
 87. Wiesner, R., *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* **124**, 91-96 (2003).
 88. Kremers, W.K., *et al.* MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* **39**, 764-769 (2004).
 89. Said, A. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of Hepatology* **40**, 897-903 (2004).
 90. Londono, M.C., *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* **56**, 1283-1290 (2007).

91. Washburn, K., Edwards, E., Harper, A. & Freeman, R. Hepatocellular Carcinoma Patients Are Advantaged in the Current Liver Transplant Allocation System. *American Journal of Transplantation* **10**, 1643-1648 (2010).
92. Massie, A.B., et al. MELD Exceptions and Rates of Waiting List Outcomes. *American Journal of Transplantation* **11**, 2362-2371 (2011).
93. Heimbach, J.K., et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States. *Hepatology* **61**, 1643-1650 (2015).
94. Umgelter, A., et al. Disparities in Eurotransplant liver transplantation wait-list outcome between patients with and without model for end-stage liver disease exceptions. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **23**, 1256-1265 (2017).
95. Alver, S.K., Lorenz, D.J., Marvin, M.R. & Brock, G.N. Projected outcomes of 6-month delay in exception points versus an equivalent Model for End-Stage Liver Disease score for hepatocellular carcinoma liver transplant candidates. *Liver Transplantation* **22**, 1343-1355 (2016).
96. Alver, S.K., Lorenz, D.J., Washburn, K., Marvin, M.R. & Brock, G.N. Comparison of two equivalent model for end-stage liver disease scores for hepatocellular carcinoma patients using data from the United Network for Organ Sharing liver transplant waiting list registry. *Transplant International* **30**, 1098-1109 (2017).
97. Ringe, B., Wittekind, C., Bechstein, W.O., Bunzendahl, H. & Pichlmayr, R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Annals of surgery* **209**, 88-98 (1989).
98. Pichlmayr, R., Weimann, A., Tusch, G. & Schlitt, H.J. Indications and Role of Liver Transplantation for Malignant Tumors. *The oncologist* **2**, 164-170 (1997).
99. Goldaracena, N., Gorgen, A. & Sapisochin, G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **24**, 294-303 (2018).
100. Iwatsuki, S., et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* **187**, 358-364 (1998).
101. Heimbach, J.K., et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* **24**, 201-207 (2004).
102. Rea, D.J., et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery* **242**, 451-458; discussion 458-461 (2005).
103. Rosen, C.B., Heimbach, J.K. & Gores, G.J. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB* **10**, 186-189 (2008).
104. Murad, S.D., et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* **143**, 88-98. e83 (2012).
105. Robles, R., et al. Liver transplantation for Klatskin's tumor: contraindicated, palliative, or indicated? *Transplantation proceedings* **39**, 2293-2294 (2007).
106. Kaiser, G.M., et al. Surgical treatment of Klatskin tumor: liver resection versus transplantation. *Hepatogastroenterology* **57**, 1337-1340 (2010).

-
107. Croome, K.P., Rosen, C.B., Heimbach, J.K. & Nagorney, D.M. Is Liver Transplantation Appropriate for Patients with Potentially Resectable De Novo Hilar Cholangiocarcinoma? *J Am Coll Surg* **221**, 130-139 (2015).
 108. Ethun, C.G., *et al.* Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Annals of surgery* **267**, 797-805 (2018).
 109. Bridgewater, J., *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* **60**, 1268-1289 (2014).
 110. Robles, R., *et al.* Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Annals of surgery* **239**, 265-271 (2004).
 111. Sapisochin, G., Fidelman, N., Roberts, J.P. & Yao, F.Y. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* **17**, 934-942 (2011).
 112. Sotiropoulos, G.C., *et al.* Liver transplantation as a primary indication for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Transplantation proceedings* **40**, 3194-3195 (2008).
 113. Vilchez, V., *et al.* Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB* **18**, 29-34 (2016).
 114. Facciuto, M.E., *et al.* Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* **99**, 151-157 (2015).
 115. Sapisochin, G., *et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Annals of surgery* **259**, 944-952 (2014).
 116. Sapisochin, G., *et al.* "Very Early" Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Cirrhotic Patients: Should Liver Transplantation Be Reconsidered in These Patients? *American Journal of Transplantation* **14**, 660-667 (2014).
 117. Sapisochin, G., *et al.* Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* **64**, 1178-1188 (2016).
 118. Machin, D. & Campbell, M.J. *Design of Studies for Medical Research*, (John Wiley & Sons, 2005).
 119. Meerholz, J. Wissenschaft erklärt: Stratifizierung – Wie man unterschiedliche Voraussetzungen ausgleicht. *ergopraxis* **3**(2010).
 120. Schumacher, M. & Schulgen-Kristiansen, G. *Methodik klinischer Studien*, (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008).
 121. Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch med Wochenschr* **127**, T 14-T 16 (2002).
 122. Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* **132**, e39-e41 (2007).
 123. Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* **108**, 163-169 (2011).
 124. Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr* **132**, e42-e44 (2007).

Literaturverzeichnis

125. Institut, R.K. Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI. in *Krebs der Gallenblase und Gallenwege*, Vol. 2021 (2021).
126. Organtransplantation, D.S. Lebertransplantation 2019. in *Grafiken zum Tätigkeitsbericht.2019*
<https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202019%20Leber.pdf> (Aufgerufen am 14.01.2021).
127. Altmann, D.G. *Practical Statistics for Medical Research*, (Chapmann & Hall, London, 1991).
128. Rothmann, K.J., Greenland, S. & Lash, T.L. *Modern Epidemiology*, (LIPPINCOTT Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008).
129. Hammer, G.P., Prel, J.-B.d. & Blettner, M. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *Deutsches Arzteblatt international* **106(41)**(2009).
130. Adam, R., *et al.* Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* **57**, 675-688 (2012).
131. Witzigmann, H., Wiedmann, M., Wittekind, C., M'ssner, J. & Hauss, J. Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren. *Dtsch Arztebl International* **105**, 156-161 (2008).
132. Trotter, J.F. Liver transplantation around the world. *Curr Opin Organ Transplant* **22**, 123-127 (2017).

Danksagung

Mein ausgesprochener Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Rentsch, welcher die Umsetzung meiner Promotionsarbeit durch die Entwicklung der Idee und meine Aufnahme in sein Doktorandenteam erst ermöglichte. Auf meinem Weg schenkte er mir stets viel Vertrauen in meine eigenständige Arbeit und stand mir zugleich als zuverlässiger Ansprechpartner bei allen Fragen zu Seite.

Darüber hinaus möchte ich insbesondere Dr. Moritz Drefs meinen größten Dank aussprechen für seine umfassende Betreuung und tatkräftige Unterstützung während meiner gesamten Promotion. Von der ersten Stunde an konnte ich mich auf ihn als meinen Mentor und Ansprechpartner uneingeschränkt verlassen. Ohne seinen fachlichen und persönlichen Beistand wäre mir die Umsetzung meiner Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

Dem Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der LMU, Prof. Dr. Jens Werner, möchte ich von Herzen danken, dass ich an seiner Klinik mein Promotionsvorhaben beginnen und durchführen durfte.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie. Die stete Unterstützung durch meine Eltern Karin und Karl-Heinz Raddatz, sowie meinen Bruder Mirco und meine Schwester Lena auf meinem Weg durch und über mein Promotionsvorhaben hinaus zu erfahren, erfüllt mich mit tiefster Dankbarkeit.

Und nicht zuletzt danke ich meinem Mann Malte, auf dessen emotionalen Beistand und technische Unterstützung ich mich stets verlassen konnte. Dich auch für zukünftige Herausforderungen im Leben an meiner Seite zu wissen ist wunderbar.

Eidesstattliche Versicherung

Raddatz, Pia-Charlotte

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Lebertransplantation bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom: Eine retrospektive Studie an der Ludwig-Maximilians-Universität München

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wiesbaden, 27.02.2023

Ort, Datum

Pia-Charlotte Raddatz

Unterschrift