

Aus dem Institut für Klinische Chemie
(ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Oellerich)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Diagnostische Wertigkeit des Tumormarkers AFP beim
hepatozellulären Karzinomrezidiv nach
Lebertransplantation**
- Retrospektive Single-Center-Studie -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Aventinus Nörthen

aus

Göttingen

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Oellerich
Korreferent: PD Dr. Ahmad Amanzada
Drittreferentin: PD Dr. Antonia Zapf

Datum der mündlichen Prüfung: 25. April 2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „*Diagnostische Wertigkeit des Tumormarkers AFP beim hepatozellulären Karzinomrezidiv nach Lebertransplantation*“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 25.04.2017

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Fallbericht: Ein Nachsorgetermin des Herrn Müller-Schulze	1
1.2 Das hepatozelluläre Karzinom.....	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Ätiologie	4
1.2.3 Klinik	5
1.2.4 Diagnosealgorithmus	5
1.2.5 Das Alpha-1-Fetoprotein	7
1.2.5.1 AFP als Screening- und Diagnosemarker für HCC.....	8
1.2.5.2 AFP als Kontrollmarker bei der Transplantationsnachsorge.....	9
1.2.6 Kurative Therapien	11
1.2.6.1 Lebertransplantation	12
1.2.6.2 Transarterielle Chemoembolisation zum prätransplantären Bridging.....	13
1.2.6.3 Immunsuppression.....	14
1.2.6.4 Transplantationsnachsorge	14
1.2.7 Histopathologie der Explantatleber	15
1.2.7.1 HCC-Staging mittels TNM-Klassifikation.....	15
1.2.7.2 UICC-Stadiengruppierung.....	17
1.2.7.3 Histopathologisches Grading.....	17
1.3 Aufgabenstellung und Abgrenzung	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3 Selektion des Patientenkollektivs	23
2.4 Studienzeitraum	23

2.5	Digitale Datenerhebung mittels Datenerhebungsbogen	24
2.6	Methoden der AFP-Bestimmung im Serum	26
2.7	Statistische Arbeitsweisen und Methoden	28
2.7.1	Methoden der deskriptiven und inferentiellen Statistik	28
2.7.2	Angabe erhobener Zahlenwerte	29
2.7.3	Software	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs	30
3.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	30
3.1.2	Typus der Lebertransplantation	30
3.1.3	Zirrhose-Ätiologie	31
3.1.4	Bridging mittels Transarterieller Chemoembolisation	31
3.1.5	Tumorzahl	32
3.1.6	Maximaldurchmesser des größten Primärtumors	32
3.1.7	Lokalisation innerhalb der Lobi	32
3.1.8	Mikrovaskuläre Tumorinvasion	32
3.1.9	Grading	32
3.1.10	Stadieneinteilung nach UICC	33
3.1.11	Mailand-Kriterien	33
3.1.12	Serum-AFP-Spiegel: Messwertanzahl und Testhäufigkeit	35
3.1.13	Mittelwerte und Mediane der AFP-Konzentration vor und nach der LTx	35
3.1.14	Zeitintervall zwischen Serum-AFP-Erstmessung und LTx	36
3.1.15	Zeitintervall zwischen Serum-AFP-Letztmessung und LTx	36
3.1.16	Typus der Rezidiverkrankung	36
3.1.17	Rezidiverkrankungen pro Nachsorgejahr	37
3.1.18	Zeitdauer des posttransplantären Follow-Ups	38
3.1.19	Exitus letalis	38
3.2	Risikofaktoren für die Manifestation von Rezidivauffälligkeiten	40
3.2.1	Geschlechtszugehörigkeit	40
3.2.2	Zirrhose-Ätiologie	40
3.2.3	Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation	41
3.2.4	Tumorzahl	41
3.2.5	Tumorgröße	42
3.2.6	Lokalisation innerhalb der Lobi	42

3.2.7	Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion.....	42
3.2.8	Grading	43
3.2.9	UICC-Stadien	43
3.2.10	Mailand-Kriterien	43
3.3	Einflussfaktoren auf die Höhe des Serum-AFP-Spiegels vor LTx.....	45
3.3.1	Geschlechtszugehörigkeit	45
3.3.2	Zirrhose-Ätiologie	46
3.3.3	Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation.....	46
3.3.4	Tumorzahl.....	47
3.3.5	Tumorgröße	47
3.3.6	Lokalisation innerhalb der Lobi	47
3.3.7	Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion.....	48
3.3.8	Grading	48
3.3.9	UICC-Stadien	48
3.3.10	Mailand-Kriterien	49
3.3.11	Rezidivlokalisierung	49
3.4	Einflussfaktoren auf die Höhe des Serum-AFP-Spiegels nach LTx	51
3.4.1	Geschlechtszugehörigkeit	51
3.4.2	Zirrhose-Ätiologie	51
3.4.3	Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation.....	51
3.4.4	Tumorzahl.....	52
3.4.5	Tumorgröße	52
3.4.6	Lokalisation innerhalb der Lobi	52
3.4.7	Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion.....	52
3.4.8	Grading	54
3.4.9	UICC-Stadien	54
3.4.10	Mailand-Kriterien	54
3.4.11	Rezidivlokalisierung	54
3.5	AFP als Risikofaktor posttransplantärer Rezidiverkrankungen	55
3.5.1	Serum-AFP-Spiegel vor der LTx in univariater Analyse	56
3.5.2	Serum-AFP-Spiegel nach der LTx in univariater Analyse.....	56
3.5.3	Serum-AFP-Spiegel vor und nach der LTx in multivariaten Analysen	57
3.6	Evaluierung von AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose	59
3.6.1	Optimale prätransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose	61

3.6.1.1	Vorhersage des Rezidivauftritts 1 Jahr nach LTx	61
3.6.1.2	Vorhersage des Rezidivauftritts 3 Jahre nach LTx	62
3.6.1.3	Vorhersage des Rezidivauftritts 5 Jahre nach LTx	63
3.6.1.4	Prätransplantäre Sensitivitätswerte bei einer Spezifität $\geq 95\%$	63
3.6.2	Optimale posttransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose.....	65
3.6.2.1	Vorhersage des Rezidivauftritts 1 Jahr nach LTx	65
3.6.2.2	Vorhersage des Rezidivauftritts 3 Jahre nach LTx	66
3.6.2.3	Vorhersage des Rezidivauftritts 5 Jahre nach LTx	66
3.6.2.4	Posttransplantäre Sensitivitätswerte bei einer Spezifität $\geq 95\%$	67
3.6.3	Rezidivvorhersage anhand posttransplantärer AFP-Wert-Zuwächse.....	69
3.7	Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens zur Rezidivprognose.....	72
3.7.1	Rezidivrisiko in Abhängigkeit von prätransplantären AFP-Serumwerten	72
3.7.2	Rezidivrisiko in Abhängigkeit von posttransplantären AFP-Serumwerten	73
4	Diskussion.....	74
4.1	AFP als Tumormarker zur Rezidivdetektion bei HCC.....	74
4.2	Überlegungen zur Transplantationsnachsorge.....	77
4.3	Stärken und Schwächen der Arbeit	78
5	Zusammenfassung	79
5.1	Gesamtbetrachtung	79
5.2	Fazit	80
6	Anhang.....	81
6.1	Stellungnahme Ethikkommission	81
7	Literaturverzeichnis	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung am Tag der LTx	30
Abbildung 2:	Patientenverteilung in Abhängigkeit von der Zirrhose-Ätiologie	31
Abbildung 3:	Verteilung der UICC-Stadien im Kollektiv	33
Abbildung 4:	Rezidivlokalisationen im Kollektiv	37
Abbildung 5:	Rezidivkrankungen pro Nachsorgejahr	38
Abbildung 6:	AFP-Werte vor LTx in Abhängigkeit vom Rezidivauftritt	56
Abbildung 7:	AFP-Werte nach LTx in Abhängigkeit vom Rezidivauftritt	57
Abbildung 8:	Prätransplantäre AFP-Cutpoints 1 Jahr nach LTx	62
Abbildung 9:	Prätransplantäre AFP-Cutpoints 3 Jahre nach LTx	62
Abbildung 10:	Prätransplantäre AFP-Cutpoints 5 Jahre nach LTx	63
Abbildung 11:	Posttransplantäre AFP-Cutpoints 1 Jahr nach LTx.....	65
Abbildung 12:	Posttransplantäre AFP-Cutpoints 3 Jahre nach LTx.....	66
Abbildung 13:	Posttransplantäre AFP-Cutpoints 5 Jahre nach LTx.....	66
Abbildung 14:	Posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwächse 5 Jahre nach LTx.....	69
Abbildung 15:	Rezidivwahrscheinlichkeiten von ermittelten Risikogruppen	72
Abbildung 16:	Rezidivwahrscheinlichkeiten von ermittelten Risikogruppen	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	pTNM-Klassifikation des HCC.....	18
Tabelle 2:	Stadiengruppierung des HCC.....	19
Tabelle 3:	HCC-Grading nach Edmondson und Steiner	19
Tabelle 4:	Zu den Studienteilnehmern erhobene Parameter	27
Tabelle 5:	Kollektivdaten (Demographie, TACE und Tumorhistopathologie).....	34
Tabelle 6:	Kollektivdaten (AFP, Rezidiv, Follow-Up und Exitus letalis)	39
Tabelle 7:	Potentielle Risikofaktoren für posttransplantäre Rezurrenz	44
Tabelle 8:	Potentielle Einflussfaktoren auf den Serum-AFP-Spiegel vor LTx.....	50
Tabelle 9:	Potentielle Einflussfaktoren auf den Serum-AFP-Spiegel nach LTx.....	53
Tabelle 10:	AFP-Serummittelwerte in uni- und multivariaten Analysen	55
Tabelle 11:	Optimale prätransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose.....	64
Tabelle 12:	Prätransplantäre AFP-Cutpoints bei Spezifität $\geq 95\%$	64
Tabelle 13:	Optimale posttransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose	68
Tabelle 14:	Posttransplantäre AFP-Cutpoints bei Spezifität $\geq 95\%$	68
Tabelle 15:	Optimaler posttransplantärer AFP-Wert-Zuwachs zur Rezidivprognose	71
Tabelle 16:	Posttransplantärer AFP-Wert-Zuwachs bei Spezifität von 95 %	71

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr(e)
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
ctDNA	zellfreie zirkulierende Tumor-DNA
d	Tag(e)
d. h.	das heißt
et al.	und andere
f.	folgende
ff.	fortfolgende
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
Hrsg.	Herausgeber
IQR	Interquartilsabstand
LL	Leberlappen
LTx	Lebertransplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
MVI	mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion
n	Patientenzahl
npW	negativer prädiktiver Wert
ppW	positiver prädiktiver Wert
SD	Standardabweichung
SEN	Sensitivität
SPE	Spezifität
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
US	Ultraschall
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Einführend soll das zum Verständnis der Thematik der Arbeit relevante Wissen dargestellt und mit der Aufgabenstellung in Bezug gebracht werden.

1.1 Fallbericht: Ein Nachsorgetermin des Herrn Müller-Schulze

Herr Müller-Schulze¹, ein 62-jähriger lebertransplantiertes Patient, findet sich im November 2012 zu seiner halbjährlichen Nachsorgeuntersuchung in der Klinikambulanz ein. Der Patient nimmt seit seiner Transplantation im April 2006 regelmäßig Nachsorge wahr. Den behandelnden Ärzten ist er gut bekannt. Die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation (LTx) bestand, nachdem bei ihm im September 2005 ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) im kurativ-therapierbaren Stadium (d. h. innerhalb der Mailand-Kriterien) diagnostiziert worden war. Ätiologisch basierte das HCC auf einer Leberzirrhose äthyltoxischer Genese. Weitere Vorerkrankungen sind anamnestisch nicht bekannt.

Auf Nachfrage versichert der Patient, er fühle sich gesund. Beschwerden bestünden keine. Die immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus 2 mg (1-0-½) p. o. bereite ihm keinerlei Probleme. Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust werden verneint. Bei der körperlichen Untersuchung fällt ein dezenter, aber reproduzierbarer Druckschmerz im rechten Oberbauch auf. Im Ultraschall stellt sich die Transplantatleber unauffällig dar. Malignitätsverdächtige Leber Raumforderungen können soweit ausgeschlossen werden. Laborchemisch liegen mit Ausnahme des Alpha-1-Fetoproteins (AFP) alle Parameter im Normbereich. Das AFP zeigt sich dagegen mit 40 µg/l (leicht) erhöht. Pathologische AFP-Serumwerte (von bis zu maximal 1.000 µg/l) waren bei Herrn Müller-Schulze zuletzt vor der Transplantation gemessen worden. Im Rahmen der Nachsorge hatten die Tumormarkerwerte bisher stets unterhalb der Nachweisgrenze gelegen.

Der betreuende Arzt zögert. Er ist sich unsicher, wie der Konzentrationsanstieg des Serum-AFP bei seinem Patienten zu interpretieren ist. Dass erhöhte Tumormarkerwerte im Zusammenhang mit einer Rezidivkrankung auftreten können, ist ihm natürlich bekannt. Andererseits kann er einen konkreten AFP-Cutpoint zur Detektion von HCC-Rekurrenz bei lebertransplantierten Patienten wie dem Herrn Müller-Schulze auch nach Durchsicht des entsprechenden Leitlinienprogramms nicht benennen. Zudem weiß er, erhöhte Serum-AFP-

¹ Der vorgestellte Patient ist nicht existent. Die fiktive Krankengeschichte basiert auf typischen Behandlungsabläufen und könnte sich in der geschilderten Weise ereignet haben.

Spiegel gelten als nicht HCC-spezifisch, sondern können vielfältige Ursachen haben und sind zum Beispiel bei entzündlichen Leberregenerationsprozessen möglich.

Der Arzt wägt ab, ob bei den bestehenden erhöhten AFP-Serumwerten des Herrn Müller-Schulze weitere diagnostische Schritte zum sicheren Ausschluss von Rezidiv indiziert sind oder eine erneute Befundkontrolle in 3 Monaten ausreicht. Er beschließt, die diagnostische Wertigkeit des AFP als Instrumentarium zum Rezidivnachweis lebertransplantierten HCC-Patienten zu prüfen.

1.2 Das hepatozelluläre Karzinom

Es werden Zusammenhänge und Hintergrundinformationen der Erkrankung einschließlich des AFP aufgezeigt, soweit dies für das Verständnis dieser Studie geboten ist.

1.2.1 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (primäres Leberzellkarzinom, HCC) ist ein hochmaligner Tumor mit rapider Erkrankungsprogredienz und eingeschränkten Therapieoptionen (Böcker et al. 2008). Weltweit gilt HCC mit ca. 782.000 Neuerkrankungen jährlich als fünfthäufigstes Malignom und wird als zweithäufigste Ursache für tumorassoziertes Versterben genannt. Im Jahr 2012 verstarben ca. 746.000 Betroffene an den Folgen dieser Erkrankung (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

HCC zählt neben bestimmten Neoplasien wie dem cholangiozellulären Karzinom und dem Angiosarkom zu den primären Lebermalignomen (Böcker et al. 2008). Der gewebliche Ursprung der hepatozellulären Karzinogenese ist durch das Leberorgan selbst bzw. die Hepatozyten initiiert (Böcker et al. 2008; Krams et al. 2010). Männer erkranken durchschnittlich zwei- bis dreimal häufiger an HCC als Frauen (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Im Diagnoseklassifikationssystem der ICD ist HCC der Diagnoseschlüssel C22.0 zugeordnet (Wittekind und Meyer 2010).

Die HCC-Neuerkrankungsrate unterliegt ausgeprägten geographischen Schwankungen (Baenkler 2009; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Länder Südostasiens (z. B. China) und einige afrikanische Staaten südlich der Sahara (z. B. Mosambik) weisen eine hohe HCC-Inzidenz auf. Diese Länder gelten als Endemiegebiete für HCC (Biersack et al. 2001). Jährlich werden dort zwischen 35 und 150 neue Erkrankungen pro 100.000 Einwohner diagnostiziert (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).²

In Europa und Nordamerika zählt HCC bislang zu den seltenen Malignomen. Derzeit liegt die Inzidenz je nach Region bei bis zu 13 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (World Health Organization 2012). In den vergangenen Jahren wurde in westlichen Staaten eine deutliche Erkrankungszunahme festgestellt (Jemal et al. 2011; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Für die kommenden Jahre wird eine weitere Steigerung der HCC-Inzidenz prognostiziert (Al-Mahtab et al. 2014; Weiß et al. 2014). Als Ursachen werden die wachsende Zahl an HBV- und HCV-Infektionen, anhaltend hoher

² Die hohe HBV-Prävalenz in Südostasiens und im subäquatorialen Afrika bedingt die dort hohe HCC-Inzidenz (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Alkoholkonsum sowie der Anstieg an nicht-alkoholischen, auf Diabetes-mellitus-Typ-2-Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom beruhenden Fettlebererkrankungen vermutet (Jemal et al. 2011; S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013; Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

Der Manifestationsgipfel, d. h. das Lebensalter, in dem die Erkrankung zumeist auftritt, liegt in den Endemiegebieten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Böcker et al. 2008; Herold 2012). Hier erkranken Betroffene im Durchschnitt wesentlich früher an HCC als in den westlichen Industriestaaten. In Europa erkranken Betroffene hauptsächlich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Baenkler 2009; Herold 2012).

In Deutschland werden für das Jahr 2016 ca. 9500 neue Leberkrebserkrankungen (6600 Männer und 2900 Frauen) prognostiziert, wovon ca. 66 % auf das HCC entfallen. Das mittlere Erkrankungsalter beim Leberkrebs beträgt hierzulande etwa 71 Jahre für Patienten männlichen Geschlechts und etwa 74 Jahre für Patienten weiblichen Geschlechts. Bei ca. 4 % der Betroffenen wird Leberkrebs vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2015).

1.2.2 Ätiologie

Leberzirrhose stellt in westlichen Ländern die wichtigste Grunderkrankung für HCC dar (Böcker et al. 2008; Herold 2012; Messmann 2012). Etwa 90 % der HCC entwickeln sich auf der Basis von Zirrhose (Krams et al. 2010). Zu den Risikofaktoren zählen grundsätzlich alle chronischen Lebererkrankungen, die Zirrhose verursachen (Herold 2012). Ein erhöhtes HCC-Risiko besteht bei einer Zirrhose, die auf einer chronischen Infektion mit Hepatitis-B- (HBV-) oder Hepatitis-C-Viren (HCV) beruht (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Liegt eine HBV-HCV-Koinfektion vor, ist das HCC-Risiko im Vergleich zu einer HBV- oder HCV-Monoinfektion etwa doppelt so hoch (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Zirrhosen durch Alkohol und Hämochromatose stellen weitere Risikofaktoren dar (Herold 2012). In Deutschland repräsentieren chronische HCV-Infektionen und schädigender Alkoholabusus aktuell die häufigsten Risikofaktoren (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Zum Leberzellkarzinom in Zirrhose-freien Leberorganen kommt es in ca. 10 % der Fälle (Krams et al. 2010). Zirrhose-freie-HCC treten als Folge einer chronischen Hepatitis-B-Infektion oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis auf (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

1.2.3 Klinik

HCC wird oft erst im späten und kaum therapierbaren Stadium diagnostiziert, da (besonders) im Anfangsstadium nur selten Beschwerden auftreten und keine spezifischen Symptome existieren. Mit zunehmender Krankheitsprogression können unspezifische Allgemeinsymptome auftreten (Messmann 2012; Müller 2014). Dazu zählen u. a. Leistungsminderung, rapider ungewollter Gewichtsverlust, rezidivierende Fieberschübe oder Aszites (Baenkler 2009; Herold 2012). Bei großen Karzinomen kommt es gelegentlich zum so genannten Kapseldehnungsschmerz, der als rechtsseitiger Oberbauchschmerz klinisch manifest wird (Müller 2014). Der Kapseldehnungsschmerz beruht auf einer durch das Tumorwachstum ausgelösten Dehnung der schmerzempfindlichen Leberoberflächenkapsel (Baenkler 2009). Aufgrund mit HCC einhergehender ektooper Hormonproduktion können paraneoplastische Syndrome wie z. B. Hyperkalzämie, Erythrozytose oder Hypoglykämie manifest werden (Böcker et al. 2008; Baenkler 2009). Ein cholestatischer Ikterus tritt auf, soweit der Tumor (größere) Gallenwege verlegt (Baenkler 2009; Müller 2014).

1.2.4 Diagnosealgorithmus

Der Nachweis von HCC basiert primär auf bildgebenden Untersuchungsverfahren. Als Goldstandard dient die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung (CE-US). Die Vornahme erfolgt zumeist im Zuge von Surveillance bei HCC-Risikopatienten aber auch inzidentell. Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Virushepatitis oder Fettleberhepatitis wird dazu geraten, sich halbjährlich einer Leberultraschalluntersuchung zu unterziehen. Weitere Schnittbildgebungsverfahren zur Diagnose von HCC sind das Kontrastmittel-CT (CE-CT) und das Kontrastmittel-MRT (CE-MRT) (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

HCC weist in der Schnittbildgebung ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten auf. Beim Kontrastmitteldurchgang sind eine früharterielle Hyperperfusion gefolgt von einem raschen venösen Kontrastmittel-Wash-out und relative Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym feststellbar. Der Nachweis ist (bereits ohne histologische Verifikation) erfolgt, soweit ein malignitätsverdächtiger Rundherd ein derartiges Kontrastmittelverhalten zeigt (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Ist mit dem initialen kontrastmittelgestützten Schnittbildverfahren im malignitätsverdächtigen Leberherd dagegen kein charakteristisches Kontrastmittelverhalten detektierbar, besteht die Indikation für weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung. Dabei wird nach Größe des Herdes differenziert. Hat der HCC-verdächtige Leberherd einen

Durchmesser ≥ 2 cm, wird die Durchführung einer zweiten kontrastmittelverstärkten Schnittbildgebung empfohlen. Erweist sich die zweite Bildgebung als HCC-typisch, so ist das Karzinom damit nachgewiesen. Alternativ kann eine histologische Sicherung durch Gewebeentnahme vorgenommen werden (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Bei HCC-verdächtigen Leberherden zwischen 1 cm und 2 cm Größe ohne initiales HCC-typisches Kontrastmittelverhalten vergrößert eine zweite Bildgebung die Werte für Sensitivität und Spezifität nicht, sondern ist in ca. 20 % der Fälle für falsch-negative Diagnosen verantwortlich (Khalili et al. 2011). Mittels feinnadelbiptischer HCC-Sicherung werden dagegen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von über 90 % erzielt (Herszenyi et al. 1995). Daher wird bei einem suspekten Leberherd mit einem Durchmesser < 2 cm zu einer feinnadelbiptischen Diagnosesicherung geraten. Ist eine feinnadelbiptische Diagnosesicherung bei Leberherden < 2 cm und ≥ 1 cm nicht möglich, so sind diese anhand einer zweiten kontrastmittelverstärkten Untersuchung zu überprüfen. Zur weiteren Abklärung von Leberherden < 1 cm wird eine kontrastmittelgestützte Bildgebung nach Ablauf von 3 Monaten empfohlen. Das gilt auch in den Fällen, in denen HCC durch eine zweite Bildgebung oder biptisch initial nicht nachgewiesen werden konnte (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Für die nach Diagnoseverifizierung erfolgende Ausbreitungsdiagnostik sind insbesondere das CE-MRT und das CE-CT relevant. Mittels intrahepatischer Ausbreitungsdiagnostik werden organüberschreitendes Tumorwachstum, Multifokalität und tumorbedingte Angioinvasion abgeklärt. Hierbei liefern Multifokalität oder nachweislicher Tumorgefäßeinbruch (z. B. Pfortadereinbrüche) erste Anhaltspunkte für mögliche extrahepatische Metastasen. Als Goldstandard der intrahepatischen Ausbreitungsdiagnostik gilt das CE-MRT. Abdominelle und thorakale Ausbreitungsdiagnostik zur Detektion extrahepatischer Metastasen erfolgt in der Regel als CE-CT-Untersuchung (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

1.2.5 Das Alpha-1-Fetoprotein

Das Alpha-1-Fetoprotein (α 1-Fetoprotein, AFP) gehört der Substanzklasse der Glykoproteine (Zucker-Eiweiß-Moleküle) zu. Erstmals nachgewiesen wurde AFP im Jahr 1956 in Blutserumproben von Feten. Das einzelne Proteinmolekül weist ein spezifisches Gewicht von ca. 70 kDA auf. Es besteht aus einer singulären Polypeptidkette, die sich wiederum aus 590 Aminosäuren und zu 4 % aus Kohlenäureresten zusammensetzt. Strukturell weist AFP Ähnlichkeiten zum Albumin auf. Die Angaben zur Eliminationshalbwertszeit variieren zwischen 2 und 8 Tagen (Thomas 2005; Gressner und Arndt 2006; Siewert et al. 2010; Dörner 2013).

Physiologisch wird AFP primär während der Schwangerschaft synthetisiert und sezerniert (Gressner und Arndt 2006). Im Kindes- und Erwachsenenalter ist die AFP-Produktion bis auf Kleinstmengen weitestgehend supprimiert (Gomaa et al. 2009). Im fetalen Blut fungiert AFP als Transportmolekül für andere Proteine und übernimmt vermutlich Aufgaben des Albumins. Zudem wird diskutiert, dass AFP den Feten vor mütterlichen Estrogenen schützt und immunologischen Abstoßungsreaktionen vorbeugt. Seine genaue Funktion ist nicht abschließend geklärt (Thomas 2005; Dörner 2013). Syntheseorte sind die fetale Leber, die entodermalen Epithelzellen des Dottersacks sowie die gastrointestinale Mukosa (Thomas 2005; Bruhn et al. 2011). Das Glykoprotein ist im fetalen Serum ca. ab der 4. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Zunächst steigt der AFP-Level bis auf ein Konzentrationsmaximum von ca. 300 - 400 g/l an. Nach Überschreiten dieses Peaks, der zwischen der 13. und 15. Schwangerschaftswoche erreicht wird, geht die AFP-Produktion stetig zurück. Der AFP-Spiegel beginnt abzufallen. Unter der Geburt liegen (im Nabelschnurblut) mittlere AFP-Werte von ca. 70 mg/l vor. Der Referenzbereich der AFP-Konzentration gesunder und nicht-schwangerer Individuen liegt bei $\leq 10 \mu\text{g/l}$. Vom Neugeborenen werden diese Werte erst gegen Ende des ersten Lebensjahres erreicht (Thomas 2005; Gressner und Arndt 2006; Siewert et al. 2010).

Pathologische Konzentrationen im maternalen Blutserum oder Fruchtwasser stellen einen Indikator für Entwicklungsstörungen des Ungeborenen dar. Daher wird AFP im Rahmen der Pränataldiagnostik eingesetzt. AFP gelangt diaplazentar (hauptsächlich über Diffusion) in den Kreislauf der Mutter, nachdem es mit dem fetalen Hahn ins Fruchtwasser abgegeben wurde. Die AFP-Konzentration im mütterlichen Blut differiert zwischen 250 $\mu\text{g/l}$ und 500 $\mu\text{g/l}$. Maternale Maximalwerte werden zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche erreicht. Erhöhte Serumwerte finden sich z. B. bei Neuralrohrdefekten. Werte unterhalb des Referenzbereichs weisen insbesondere auf

Trisomie 21 (Down Syndrom) hin (Allhoff et al. 1997; Thomas 2005; Gressner und Arndt 2006; Siewert et al. 2010).

1.2.5.1 AFP als Screening- und Diagnosemarker für HCC

In der onkologischen Laboratoriumsdiagnostik kommt dem AFP als humoraler Tumormarker klinische Relevanz zu. Humorale Tumormarker sind körpereigene Substanzen, deren Auftreten bzw. erhöhte Konzentration in Körperflüssigkeiten Rückschlüsse auf das Vorliegen, den Verlauf oder die Prognose einer bestehenden Tumorerkrankung ermöglichen. Hauptindikationsgebiet für den AFP-Einsatz ist neben (nicht-seminomatösen) Hodentumoren das HCC (Thomas 2005). Vermutlich ist in maligne dedifferenzierten Hepatozyten die Suppression der für die AFP-Synthese verantwortlichen Gene aufgehoben, sodass AFP von derartigen Hepatomzellen verstärkt freigesetzt wird (Thomas 2005; Gressner und Arndt 2006). Die Spannweite an AFP-Serumwerten, die im Zusammenhang mit HCC auftreten, unterliegt starken Schwankungen. In Einzelfällen wurden AFP-Spiegel $> 100.000 \mu\text{g/l}$ gemessen. Allerdings sind beim HCC auch physiologische Werte im nicht pathologischen Referenzbereich möglich (Koteish und Thuluvath 2002). So weisen Schätzungen nach etwa 30 % bis 40 % der HCC-Patienten zum Diagnosezeitpunkt unauffällige AFP-Serumwerte auf, die dann auch im progredienten Stadium fortbestehen (Colombo 2001; Thomas 2005; Siewert et al. 2010). Ca. 30 % bis 50 % der Erkrankten haben bei der Diagnosestellung AFP-Serumspiegel $> 100 \mu\text{g/l}$ (Thomas 2005; Siewert et al. 2010). Kleine HCC in guter Differenzierungsstufe, die keinerlei Beschwerden verursachen und damit subklinisch verlaufen, gehen oft mit nicht pathologischen AFP-Werten einher (Koteish und Thuluvath 2002; Siewert et al. 2010). Ein definitiver AFP-Cutpoint zur sicheren Diagnose von HCC ist bisher nicht festgelegt worden (Gomaa et al. 2009). Steigt das Konzentrationsniveau stetig an, können AFP-Level im Bereich zwischen $50 \mu\text{g/l}$ und $100 \mu\text{g/l}$ Leberzellkrebs anzeigen (Luderer und Weetaal 1986; Battegay 2013). Teilweise werden AFP-Level $> 400 \text{ ng/ml}$ ($> 400 \mu\text{g/l}$) als für das HCC pathognomisch eingeordnet (Colombo 2001; Koteish und Thuluvath 2002). In Wertlagen $> 1000 \mu\text{g/l}$ weist AFP mit hoher Tumorspezifität auf HCC hin (Gressner und Arndt 2006). Soweit zusätzlich Hypervaskularisation in einer Bildgebung nachweisbar ist, werden als Diagnosenachweis für die Aufnahme von HCC-Patienten auf die Lebertransplantations-Warteliste Serumwerte $> 400 \mu\text{g/l}$ akzeptiert (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Genannte AFP-Gütemaße zur Diagnose von HCC differieren stark. Die Variabilität der Gütemaße wird mit Unterschiedlichkeiten in der Zusammensetzung der untersuchten Patientenpopulationen und mit der Wahl variierender Cutoffs begründet (Gomaa et al. 2009). Verstärkt wird bei HCC-Nachweis ausschließlich durch AFP bereits ein Cutpoint $\geq 20 \mu\text{g/l}$ angewendet. An diesem Grenzwert schwanken die Angaben zu den Sensitivitätswerten zwischen 40 % und 65 %. Die Werte für Spezifität liegen zwischen 80 % und 90 % (Swenson 2007).

Aufgrund dieser geringen Sensitivitätswerte wird von der Leitlinie die AFP-Bestimmung in der Primärdiagnostik nicht herangezogen. Von der AFP-Bestimmung als Screening für Hochrisikopatienten wird abgeraten. Hier wird der Einsatz von Ultraschalluntersuchungen empfohlen. Die Ablehnung von AFP in der Primärdiagnostik wird dem Leitlinienprogramm nach damit begründet, dass HCC nicht in jedem Fall AFP sezerniere und AFP-Positivität häufig erst im progredienten Erkrankungsstadium auftrete. Zudem könne HCC radiologisch in einem wesentlich früheren Erkrankungsstadium und mit deutlich höherer Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden.³ Nicht-hepatozelluläre Karzinome könnten ebenfalls AFP sezernieren.⁴ Letztlich seien moderat erhöhte AFP-Werte auch im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen (z. B. viralen Hepatitiden oder Zirrhose) oder Leberregenerationsprozessen (z. B. nach fulminanter Hepatitis) möglich (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Ca. 20 % der Patienten mit chronischer Hepatitis und ca. 40 % der Patienten mit Zirrhose weisen Schätzungen nach AFP-Serumwerte oberhalb des Referenzbereichs auf (Johnson 2001; Siewert et al. 2010).

1.2.5.2 AFP als Kontrollmarker bei der Transplantationsnachsorge

Zur Verlaufs- und Therapiekontrolle wird die AFP-Bestimmung als hilfreich eingestuft (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Ein rascher AFP-Abfall auf Referenzbereichswerte nach operativ-interventionellen Eingriffen gilt als Indiz für eine vollständige Tumorentfernung. Persistierende AFP-Level oder ein Wiederanstieg von AFP nach vorheriger Normalisierung werden als Hinweis auf einen Resttumor oder Tumorrückfall gesehen (Thomas 2005; Siewert et al. 2010). Ein optimaler AFP-Cutpoint für

³ Beispielsweise erzielt der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CE-US) in der HCC-Surveillance Sensitivitätswerte zwischen 60 % und 90 % sowie eine Spezifität $> 90 \%$ (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

⁴ Tumorentitäten, die AFP sezernieren, sind z. B. das cholangiozelluläre Karzinom, Lebermetastasen, das Kolonkarzinom, das Magenkarzinom, das Lungenkarzinom oder das nicht-seminomatöse Hodenkarzinom (Thomas 2005; Siewert et al. 2010).

den posttransplantären Rezidivnachweis wird nicht genannt und war soweit ersichtlich bislang nur eingeschränkt Gegenstand einer Evaluation (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013; NCCN Guidelines Hepatobiliary Cancers 2015).

Die Empfehlungen der Leitlinie implizieren, dass posttransplantärer Tumorrückfall mit einem Anstieg des AFP-Konzentrationsniveaus einhergeht, sofern bereits vor der Transplantation pathologische AFP-Serumwerte nachweisbar waren. Bei Patienten ohne erhöhte AFP-Serumwerte vor der Operation sind pathologische AFP-Level im Zusammenhang mit Tumorrückfall nicht zu erwarten. So werden routinemäßige AFP-Nachkontrollen nicht bei allen LTx-Patienten empfohlen. Das AFP-Monitoring ist nur indiziert, soweit prätransplantär ein positiver AFP-Befund vorlag und auch schon zum Diagnosezeitpunkt erhöhte AFP-Serumwerte bestanden. In diesen Fällen werden innerhalb der ersten 2 posttransplantären Nachsorgejahre vierteljährliche AFP-Kontrollen empfohlen. Ab dem dritten Jahr der Nachsorge gelten halbjährliche AFP-Kontrollen als ausreichend (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

1.2.6 Kurative Therapien

Aufgrund massiver Metastasierung mit Gefäßinvasion, intra- und extrahepatischen sowie lymphogenen Absiedlungen verläuft die Erkrankung oft innerhalb von 6 Monaten tödlich (Böcker et al. 2008). Für die Behandlung von HCC stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Auswahl (Messmann 2012). Heilung ist grundsätzlich nur durch vollständige Exstirpation des karzinomatösen Gewebes möglich (Lebertransplantierte Deutschland 2016).

Kurative Behandlungsverfahren sind insbesondere die Leberteilresektion und die orthotope Lebertransplantation. Für jeden Patienten wird individuell ein Behandlungskonzept erarbeitet. Nach Möglichkeit soll das geeignete Therapieverfahren interdisziplinär im Rahmen eines Tumorboards festgelegt werden. Bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden die Tumorlokalisation, die Anzahl an HCC-Herden, deren Größenausdehnung, die Leberrestfunktion sowie der Allgemeinzustand des Betroffenen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Für HCC im frühen nicht Zirrhose-basierten Erkrankungsstadium wird die Leberteilresektion empfohlen. Damit werden 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40 % und 60 % erzielt. Als potentiell resektabel gelten Tumoren, deren Exstirpation die Resektion des Leberparenchyms auf ein Maß beschränkt, in dem das Leberorgan seine physiologische Funktion aufrechterhalten kann. Hierbei handelt sich um die sogenannte funktionelle Leberreserve. In einem gesunden Leberorgan sind das zwischen 25 % und 30 % des ursprünglichen Parenchymgewebes. Ist die Organfunktion als Folge von Leberzirrhose eingeschränkt, vergrößert sich die funktionelle Reserve in Abhängigkeit vom Zirrhosegrad auf mehr als 40 % des Leberparenchyms. Große Tumoren, die primär nicht vollständig unter Erhalt der funktionellen Leberreserve resezierbar sind, können neoadjuvant mittels lokaler Therapieverfahren behandelt werden. Als Kontraindikationen für die Leberteilresektion werden (inoperables) extrahepatisches Tumorwachstum, allgemeine Patienteninoperabilität, Tumorbefall aller drei Lebervenen sowie eine fehlende funktionelle Leberreserve genannt. Soweit die Leberfunktion und die funktionelle Reserve ausreichen, ist die Resektion auch bei zirrhotischen Leberkarzinomen außerhalb der Transplantationskriterien indiziert (Messmann 2012; S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Für kleine und wenig progrediente HCC, deren Tumorlast ≤ 3 Knoten und einen Maximaldurchmesser von jeweils < 3 cm beinhaltet, steht mit dem Konzept der Tumorablation eine nicht-chirurgische Behandlungsalternative für die Rekonvaleszenz zur Verfügung. Indiziert sind ablative Verfahren insbesondere bei potentiell heilbaren Patienten,

die aufgrund ihres Allgemeinzustandes als inoperabel gelten und somit resektiv oder transplantativ keiner kurativen Therapie zugeführt werden können (Messmann 2012).

1.2.6.1 Lebertransplantation

Soweit HCC auf Zirrhose basiert, d. h. die Leberfunktion eingeschränkt ist, stellt die Lebertransplantation den optimalen Therapieansatz dar. Die Resektion des Tumors durch eine Leberteilentfernung ist bei (fortgeschrittener) Zirrhose in der Regel nicht möglich. Die verbleibende Leberfunktion würde durch den Verlust noch funktionellen Lebergewebes lebensgefährlich reduziert. Bei der Transplantation wird das HCC therapiert und gleichzeitig das dem Karzinom zugrunde liegende zirrhotische Lebergewebe komplett entfernt (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Der geltenden Leitlinie nach wird die Indikation zur Lebertransplantation insbesondere bei Erfüllung der so genannten „Mailand-Kriterien“ gesehen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). In Deutschland erfüllt derzeit nur etwa jeder fünfte HCC-Patient zum Diagnosezeitpunkt die Indikation zur Transplantation (Fath 2011). Unter Anwendung der Mailand-Kriterien liegt das Risiko posttransplantärer Rezidiv zwischen 8 % und 15 %. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt ca. 70 %. Die Lebertransplantation wird der Leitlinie zufolge empfohlen, sofern die Tumormasse auf einen solitären Rundherd von bis zu 5 cm oder maximal 3 Tumorknoten jeweils nicht größer als 3 cm begrenzt ist. Zusätzlich dürfen weder Fernmetastasen noch makroskopischer Tumorgefäßeinbruch nachweisbar sein (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Weitere Kontraindikationen sind bestehender Alkoholismus oder Drogenkonsum (6 Monate Karenz als Voraussetzung), progrediente renale oder kardiopulmonale Erkrankungen (z. B. terminale Niereninsuffizienz) sowie die Sepsis (Müller 2014).

Den Diagnosenachweis betreffend muss HCC für die LTx-Listung bei Eurotransplant durch mindestens eine der drei folgenden Methoden gesichert worden sein: 1. Biopsie, 2. AFP > 400 ng/ml (> 400 µg/l) und Hypervaskularisation in einer Bildgebung oder 3. Hypervaskularisation in zwei Bildgebungsverfahren (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

In Deutschland führen zur Zeit 23 Kliniken Lebertransplantationen durch. Im Jahr 2014 wurden 879 Transplantationen nach postmortalen Organspende und 58 nach Lebendspende vorgenommen. Gleichzeitig wurden 1336 Patienten zur Lebertransplantation neu angemeldet. Darunter waren 223 Individuen mit der ICD-Diagnose C.22, d. h. mit Krebs der Leber bzw. der in der Leber verlaufenden Gallengänge (Deutsche Stiftung

Organtransplantation 2016). Die Kosten für eine Transplantation belaufen sich auf ca. 150.000 €. Posttransplantär schließen sich erhebliche Folgekosten für Immunsuppression und Nachbehandlungsuntersuchungen an (Müller 2014).

1.2.6.2 Transarterielle Chemoembolisation zum prätransplantären Bridging

Bei Vorliegen von extrahepatischer Tumormanifestation oder makroskopischer Gefäßinvasion soll der Leitlinie nach eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden. Die durch die Knappheit an Spenderorganen bedingte und mit Tumorprogression verbundene Wartezeit stellt für die Patienten daher ein hohes Risiko dar, aus den Transplantationskriterien herauszufallen (Drop-out). In Europa liegt die Wartezeit für ein geeignetes Leberorgan zwischen 6 und 12 Monaten. Die Drop-out-Rate von HCC-Patienten liegt zwischen ca. 30 % und 40 %. HCC zeigt schnelles Wachstum und neigt frühzeitig zur Metastasierung. Um die Erkrankungsprogredienz während der Wartezeit bis zur LTx innerhalb der Selektionskriterien zu halten, können sich HCC-Patienten zum Überbrücken einer Bridgingbehandlungen unterziehen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Praktiziert werden die Radiofrequenzablation (RFA), die perkutane Ethanolinjektion (PEI) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) (Herold 2012). Für die vorliegende Arbeit ist die TACE von Relevanz. Soweit Kollektivteilnehmer ein Bridging erhielten, erfolgte dies als TACE. Die TACE stellt das in Deutschland am häufigsten angewandte neoadjuvante Behandlungsverfahren dar (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Angiographisch wird in Intervallen von ca. 4 Wochen ein Chemoembolisat direkt in das arterielle Versorgungsgebiet des HCC-Rundherds injiziert, wodurch die Gabe eines Chemotherapeutikums (z. B. Doxorubicin) und der Verschluss von Tumorarterien miteinander kombiniert werden. Die direkte Injektion in die Tumorarterie ermöglicht gegenüber einer systemischen Chemotherapie eine bis zu hundertfach höhere Dosis. Durch den gefäßokkludierenden Anteil des Chemoembolisats werden tumorversorgende Gefäße selektiv verschlossen. Die Blutversorgung des Tumors wird so minimiert oder unterbunden. Auf diese Weise wird (im Vergleich zu einer systemischen Chemotherapie) ein längerer Verbleib des Chemotherapeutikums im Tumorgebiet gewährleistet und im Tumor ischämische Nekrose induziert (Messmann 2012; Heinzerling et al. 2014).

1.2.6.3 Immunsuppression

Zur Immunsuppression wurden Teilnehmer dieser Studie mit einer Trippel-Induktionstherapie aus Cyclosporin A oder Tacrolimus (Calcineurin-Inhibitoren), Mycophenolatmofetil (Mycophenolsäure-Derivat) und Methylprednisolon (Glukokortikosteroid) behandelt. Traten Nebenwirkungen auf oder lagen Fälle erhöhter Abstoßungsgefahr vor, wurden zusätzlich oder ersetzend Sirolimus oder Everolimus (mTOR-Inhibitoren) verabreicht. Das Methylprednisolon wurde in der Regel innerhalb eines halben Jahres auf eine Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (7,5 mg) gesenkt oder terminiert, um potentiellen systemischen Nebenwirkungen vorzubeugen. Soweit ersichtlich bestand die Erhaltungstherapie aus Mycophenolatmofetil und Methyprednisolon (< 7,5 mg) oder erfolgte als Monotherapie mit Tacrolimus oder Sirolimus.

1.2.6.4 Transplantationsnachsorge

Den Patienten wird angeraten, sich regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen zu unterziehen. Im Fokus der Nachsorge steht (insbesondere) die sonografische Kontrolle der Transplantatleber auf Lokalrezidive. Extrahepatischer Tumorrückfall wird anhand jährlicher CT-Thorax-Kontrollen abgeklärt. Im ersten Jahr nach der LTx werden vierteljährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen. Ab dem zweiten Nachsorgejahr werden halbjährliche Kontrollen als ausreichend angesehen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Für die Teilnehmer des Patientenkollektivs dieser Studie wurden die Nachsorgeuntersuchungen überwiegend am Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt.

1.2.7 Histopathologie der Explantatleber

Der Transplantation schließt sich die histopathologische Untersuchung der explantierten Leber an. Ziel ist die Gewinnung therapie- und prognoserelevanter Informationen über die Beschaffenheit des HCC. Hierfür wird das intrahepatische Ausbreitungsstadium des Leberzellkarzinoms (Staging) ermittelt. Die Evaluation der HCC-Differenzierungsstufe (Grading) erfolgt durch Prüfung, inwieweit das maligne dedifferenzierte Karzinomgewebe von gesundem Lebergewebe abweicht (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

1.2.7.1 HCC-Staging mittels TNM-Klassifikation

Zum histopathologischen HCC-Staging wird die TNM-Klassifikation empfohlen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Das TNM-System gilt als das am häufigsten angewandte Verfahren zum Tumorstaging (Böcker et al. 2008).

TNM-Stagings können prätherapeutisch/klinisch (cTNM) oder postoperativ/pathologisch (pTNM) vorgenommen werden (Wittekind und Meyer 2010). Das klinische TNM-Staging beruht auf vor Therapiebeginn gewonnenen Informationen. Es beinhaltet Erkenntnisse aus körperlicher Untersuchung, Bildgebung, Endoskopie, Biopsie oder chirurgischer Exploration (Wittekind und Meyer 2010). Werden Dateninformationen aus einem (größeren) chirurgischen Eingriff oder der histopathologischen Untersuchung von Operationspräparaten (z. B. Leberexplantaten) zur Bestimmung des Tumorstadiums herangezogen, erfolgt die Stadieneinteilung als pathologisches TNM-Staging (Wittekind und Meyer 2010). Bei der Datenerhebung für diese Arbeit waren ausschließlich pathologische TNM-Staging-Befunde relevant.

Im TNM-System ist jede Tumorentität spezifisch erfasst und klassifiziert (Wittekind und Meyer 2010). Das Staging erfolgt dabei rein morphologisch anhand histopathologischer Tumorparameter, die bei der Begutachtung von Resektaten oder Explantaten gewonnen werden (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Der Fokus liegt insbesondere auf Größe, Progredienz und Ausdehnung des Tumors. Beim HCC ist mit der TNM-Klassifikation eine Prognoseeinschätzung im Unterschied zu anderen Tumorentitäten allenfalls eingeschränkt möglich, da klinische Parameter in der Klassifikation keine Berücksichtigung finden (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Für die Genesungsprognose sind (neben der histopathologischen Tumorbeschaffenheit) beim HCC dagegen insbesondere klinische Parameter wie die verbleibende Leberfunktion, der körperliche Leistungszustand des Patienten oder auch das

gezeigte Therapieansprechen von Relevanz. (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).⁵

In der pTNM-Klassifikation repräsentiert das „T“ die Größe und Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ steht für die Beteiligung der Lymphknoten. Das „M“ beschreibt die Manifestation und Lokalisation von (extrahepatischen) Fernmetastasen. Ziffern hinter den Buchstaben geben genauere Informationen zur Tumorgöße (T1-4), über die Anzahl und Lokalisation befallener Lymphknoten (N0-3) und zum Vorhandensein von Fernmetastasen (M1). Für die Ermittlung des pathologischen Stagings werden zunächst die pT-, pN- und pM-Kategorien bestimmt und die drei Kategorien sodann zum pTNM-Befund gruppiert (Wittekind und Meyer 2010).

Die histopathologische Aufarbeitung des tumorösen Leberexplantats soll der Leitlinie nach unter Aufarbeitung der nachfolgend beschriebenen Untersuchungsaspekte erfolgen: Alle detektierbaren HCC-suspekten Knoten werden vermessen, lokalisiert und histologisch beurteilt (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Rundherde bis 2 cm Größe werden komplett im maximalen Durchmesser untersucht. Bei größeren Knoten erfolgt in der Regel die Befundung eines Parafinblocks pro cm Durchmesser (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Soweit HCC prätransplantär ausschließlich bildmorphologisch nachgewiesen wurde, erfolgt so die bioptische Verifikation der Diagnose. Hinweise auf neoadjuvante Bridgingtherapien wie beispielsweise Tumornekrosen oder Embolisationsmaterial sollen im Befund genannt und in das Staging einbezogen werden (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Ist Leberveneneneinbruch nachweisbar, wird diese Information durch Ergänzung um die V-Kategorie im Befund hinterlegt (Wittekind und Meyer 2010). Ziffern hinter dem „V“ (V0/1/2) konkretisieren dabei den Typus (keine/mikroskopisch/makroskopisch) der Veneninvasion (Wittekind und Meyer 2010). Die Untersuchung auf extrahepatische Metastasen (z. B. im Hilusbereich, in der Gallenblase oder in loko-regionären Lymphknoten) erfolgt makroskopisch. Zur Evaluation der Residualsituation wird geprüft, inwieweit das HCC durch die Explantation vollständig entfernt werden konnte (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Bei Patienten dieser Studie bestand posttransplantär immer eine R0-Situation. Nach der Therapie war also kein Resttumor mehr vorhanden (Böcker et al. 2008).

Durch Untersuchung nicht-tumorösen Explantatgewebes können mögliche HCC-relevante Erkrankungen wie etwa die Zirrhose einschließlich deren Ursache definitiv nachgewiesen

⁵ Ein prognostisches Staging-System, das histopathologische und klinische Parameter in der Zusammenschau berücksichtigt, ist z. B. die Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

werden, zumal die HCC-Ätiologie zum Operationszeitpunkt häufig nicht abschließend geklärt ist (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Die aktuelle pTNM-Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms ist in der nachfolgenden Tabelle 1 (Seite 18) wiedergegeben. Soweit in den Pathologiebefunden der Kollektivteilnehmer nicht zwischen pT3a und pT3b differenziert wurde, wurde diese Differenzierung mithilfe der Informationen aus den Explantatbefunden retrospektiv vorgenommen.⁶

1.2.7.2 UICC-Stadiengruppierung

Zur Systematisierung werden Befunde der TNM-Klassifikation zu (p)TNM-Stadien gruppiert. Vorgaben der UICC legen fest, welche Kombinationen der T-, N- und M-Kategorien einem UICC-Stadium entsprechen. Differenziert wird zwischen den TNM-Stadien I bis IV. Wurde Fernmetastasierung diagnostiziert, liegt unabhängig vom Primärtumorausdehnungsgrad immer das Stadium IV vor. Durch kleine Buchstaben (z. B. IIIa und IIIb) erfolgt in den Stadien III und IV eine weitere Unterteilung (Wittekind und Meyer 2010).

Die pT-, pN- und pM-Kategorien zu den Teilnehmern dieser Studie wurden gemäß den aktuellen UICC-Vorgaben aus dem Jahr 2009 retrospektiv zu TNM-Stadien gruppiert. Die Stadiengruppierung des HCC kann der Tabelle 2 (Seite 19) entnommen werden.

1.2.7.3 Histopathologisches Grading

Das Grading beschreibt für die Tumorklassifikation den Grad, in dem tumoröse Zellverbände von ihrem gesunden Ursprungsgewebe abweichen. Grundsätzlich gilt, je geringer die Differenzierung, desto höher ist der Malignitätsgrad (Krams et al. 2010). Variieren die Differenzierungsstufen im Tumorherd, sind alle vorkommenden Grade mit ihrem prozentualen Anteil aufzuführen. Im Endbefund (z. B. Pathologieberichte zu Explantatlebern) wird die schlechteste Differenzierungsstufe (d. h. der höchste Grad) zur Klassifikation des Tumors zuerkannt (Neuhaus und Wittekind 2007).

Das Grading ist bei den einbezogenen Patienten des Kollektivs entsprechend den UICC-Vorgaben erfolgt. Die UICC empfiehlt für das HCC-Grading die Anwendung der Klassifikation nach Edmondson und Steiner (Wittekind und Meyer 2010; S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Das allgemeine UICC-Grading ist nicht

⁶ Erst seit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation ist die Differenzierung in T3a und T3b vorgesehen (Neuhaus und Wittekind 2007; Wittekind und Meyer 2010).

entitätsspezifisch und wird daher bei der Tumorklassifikation von HCC kaum verwandt (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

In der Klassifikation nach Edmondson und Steiner wird zwischen 4 histopathologischen Differenzierungsstufen unterschieden. Dem Grad 1 gehören HCC mit hochdifferenzierten Tumorzellen zu. In den folgenden Grading-Stufen 2 bis 4 nimmt die Ähnlichkeit der maligne dedifferenzierten HCC-Zellverbände zu gesunden Hepatozyten ab, d. h. der Differenzierungsgrad der Tumorzellen geht zurück (Neuhaus und Wittekind 2007). Die nachfolgende Tabelle 3 (Seite 19) beinhaltet die Grading-Stufen gemäß Edmondson und Steiner.

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des HCC [7. Auflage 2010 (Wittekind und Meyer 2010)]

pTNM-Klassifikation des HCC

pT - Primärtumor

pTX	Primärtumor kann (histologisch) nicht beurteilt werden
pT0	Kein (histologischer) Anhalt für Primärtumor
pT1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
pT2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion <i>oder</i> multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae
pT3a	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3b	Tumor mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae
pT4	Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase <i>oder</i> Tumor(en) mit Perforation des viszerale Peritoneums

pN - Regionale Lymphknoten¹

pNx	Regionäre Lymphknoten können (histologisch) nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (histologisch)
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

pM - Fernmetastasen

pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
-----	--

¹ Die regionären Lymphknoten sind die des Leberhilus, die hepatischen (entlang der A. hepatica propria), die periportalen (entlang der V. portae) und diejenigen der abdominalen V. cava inferior oberhalb der Vv. renales (ausgenommen die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells).

Tabelle 2: Stadiengruppierung des HCC [UICC 2009 (Wittekind und Meyer 2010)]

Stadiengruppierung		
Stadium I: T ₁ /N ₀ /M ₀	Stadium II: T ₂ /N ₀ /M ₀	
Stadium IIIA: T _{3a} /N ₀ /M ₀	Stadium IIIB: T _{3b} /N ₀ /M ₀	Stadium IIIC: T ₄ /N ₀ /M ₀
Stadium IVA: jedes T/N ₁ /M ₀	Stadium IVB: jedes T/jedes N/M ₁	

Tabelle 3: HCC-Grading nach Edmondson und Steiner (Neuhaus und Wittekind 2007)

HCC-Grading nach Edmondson und Steiner (1954)	
Grad 1	Hoch differenzierter Tumor, bestehend aus Tumorzellen, die schwer von denen eines hepatozellulären Adenoms unterscheidbar sind.
Grad 2	Tumorzellen ähnlich normalen Hepatozyten, aber die Kerne sind größer und weisen einen höheren Chromatingehalt auf, häufig findet sich eine azinäre Anordnung.
Grad 3	Kerne gewöhnlich größer und chromatinreicher als bei G2, nehmen den größten Teil der Zelle ein, Gallebildung selten, azinäre Anordnung seltener als bei G2, häufiger Tumorriesenzenellen.
Grad 4	Schlecht differenzierter Tumor mit hyperchromatischen Kernen, die den Großteil der Zelle einnehmen, Trabekel schwer zu identifizieren, vielfach größere Zellmassen mit fehlender Kohärenz, Gallebildung extrem selten, spindelzellige und kleinzellige Areale können vorkommen.

1.3 Aufgabenstellung und Abgrenzung

Die Arbeit untersucht zunächst, inwieweit die Höhe der Blutserum-Konzentration an AFP von lebertransplantierten HCC-Patienten als Indikator für ein derartiges Tumorrezidiv aussagekräftig ist. Soweit dieser Nachweis geführt ist, sollen posttransplantäre Cut-off-Werte für das AFP ermittelt und anhand ihrer klinisch-diagnostischen Wertigkeit evaluiert werden.⁷

Zuerst soll die Kohärenz zwischen den für das Kollektiv erhobenen patientenbezogenen und histopathologischen Parametern (im Folgenden: Parameter) ausschließlich AFP und der Rezidivwahrscheinlichkeit in univariater Form ausgewertet werden. Im zweiten Schritt sollen die Parameter in univariater Form auf ihren Zusammenhang mit AFP geprüft werden. Sollte sich das AFP prä- und posttransplantär durch einen oder mehrere Parameter vollständig erklären, wäre das AFP kein unabhängiges Gütemaß sondern lediglich eine Alternative. Für diesen Fall wäre es naheliegend, die kausalen Parameter als Prädiktor heranzuziehen. Sofern sich dagegen die AFP-Werte nicht vollkommen durch einen oder mehrere Parameter statistisch erklären lassen, ist die Kohärenz zwischen Rezidivrisiko und AFP-Serumwerten aus dem Zeitraum vor und nach der LTx statistisch auszuwerten. Es soll dann untersucht werden, ob sich beide AFP-Parameter als unabhängige Risikofaktoren für posttransplantäre Rekurrenz verifizieren lassen, um die Existenz eines Informationsmehrwertes für das Rezidivrisiko herauszufinden.

Dazu soll zunächst in univariater Form ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen AFP und Rezidivrisiko geprüft werden. Soweit dieser nachweisbar ist, gilt es zu prüfen, ob Unabhängigkeit besteht, d. h. keine Erklärung des Zusammenhangs durch andere Parameter nachweisbar ist. Diese Überprüfung auf unabhängigen Zusammenhang erfolgt durch multivariate Analysen.

Sollte sich für AFP in den multivariaten Analysen prä- und posttransplantär starke Abhängigkeit nachweisen lassen, hätten die vom AFP induzierten Gütemaße keinen Mehrwert gegenüber Gütemaßen, die durch andere Variablen (wie z. B. Mikrotumorgefäßinvasion) erstellt werden können. AFP käme lediglich als alternative Variable zur Rezidivvorhersage in Betracht. Erweist sich demgegenüber für das Patientenkollektiv AFP prä- und posttransplantär als unabhängiger Risikofaktor, ist der Nachweis über den Zusammenhang zwischen AFP und Rezidivrisiko prätransplantär und

⁷ Wie bereits ausgeführt, wird ein posttransplantärer AFP-Cut-off-Wert für den Rezidivnachweis im Rahmen der Transplantationsnachsorge derzeit nicht empfohlen und war soweit ersichtlich bisher nur eingeschränkt Gegenstand einer Evaluation (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013; NCCN Guidelines Hepatobiliary Cancers 2015).

posttransplantär geführt. Ein Informationsmehrwert im Hinblick auf das Rezidivrisiko ist nachgewiesen. Sodann ist es für eine Rezidivvorhersage zielführend, die diagnostische Wertigkeit der Parameter zu prüfen. Hierfür sind vor und nach der Transplantationstherapie gemessene AFP-Serumwerte als jeweils separates diagnostisches Instrumentarium zum Nachweis eines HCC-Rezidivs statistisch auszuwerten. Die Vorgehensweise der Untersuchung gliedert sich damit in die folgenden Analyseschritte:

- Kohärenz Parameter (exklusive AFP) – Rezidivrisiko (univariat), Kapitel 3.2
- Kohärenz Parameter – AFP (univariat), Kapitel 3.3 und 3.4
- Kohärenz AFP – Rezidivrisiko (univariat), Kapitel 3.5
- Kohärenz AFP und Parameter – Rezidivrisiko (multivariat), Kapitel 3.5
- Ermittlung von Gütemaßen für AFP zur Rezidivvorhersage, Kapitel 3.6.

Im Kontext mit den aufgezeigten Analyseschritten sind zur Verifikation der Repräsentativität des Kollektivs die bereits in früheren Studien erlangten Kenntnisse über die statistische Güte prätransplantärer AFP-Serumwerte in Vergleich zu setzen mit den in dieser Studie für prätransplantäre AFP-Werte evaluierten Gütemaßen des Patientenkollektivs.

Aufgrund der Aufgabenstellung wird die Untersuchung der Aussagekraft der AFP-Blutserum-Konzentration für den Rezidivnachweis ausschließlich auf lebertransplantierte HCC-Patienten begrenzt. Inwieweit anhand von AFP-Blutserumwerten nach Leberteilektomie oder lokal-ablativen Behandlungen Tumorrückfall prognostiziert werden kann, wird nicht untersucht. Dem AFP artverwandte Tumormarker sowie andere für das AFP relevante Biomarker sind in die vorliegende Arbeit ebenfalls nicht einbezogen.

2 Material und Methoden

Es sollen die methodischen Arbeitsweisen der Studie beschrieben werden.

2.1 Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrunde gelegten Daten wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Blutserum-AFP-Konzentration für ein hepatozelluläres Karzinomrezidiv nach Transplantationstherapie erhoben.

Das Forschungsvorhaben wurde im November 2012 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) geprüft und mit Schreiben vom 27.11.2012 durch den Vorsitzenden, Herrn Prof. Dr. med. J. Brockmöller, genehmigt (Kapitel 6.1, Seite 81). Die vorliegende Studie durfte ohne Zustimmung der in das Kollektiv einbezogenen Patienten durchgeführt werden. Für die Fragestellung relevante Patientendaten wurden anonymisiert erhoben und ausgewertet. Da die Datenerhebung zu den Kollektivpatienten ausschließlich retrospektiv erfolgte, blieben Krankengeschichten und Therapieentscheidungen von dieser Forschungsarbeit unbeeinflusst. Dementsprechend erfolgte auch die Indikation für Blutuntersuchungen ausschließlich aus dem klinischen Kontext heraus. Die letzten einbezogenen Serum-AFP-Messwerte wurden im Februar 2013 erhoben.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie einbezogen wurden im Göttinger Universitätsklinikum lebertransplantierte HCC-Patienten, für die posttransplantär mindestens ein Messwert der Serum-AFP-Konzentration vorlag. Alle zu den Patienten verfügbaren Serum-AFP-Werte wurden in den Analysen berücksichtigt und ausgewertet. Der zeitliche Abstand zwischen der Operation und dem Zeitpunkt der posttransplantären Serum-AFP-Bestimmung beruhte auf dem klinischen Alltag. Zur bestmöglichen Vermeidung eines eventuellen Selektionsbias wurde ein zeitlicher Mindestabstand zwischen LTx und AFP-Messzeitpunkt für die Berücksichtigung des AFP-Levels in den statistischen Analysen nicht gefordert. Lebertransplantierte Patienten mit hepato- und cholangiozellulären Mischkarzinomen wurden der Fragestellung der Arbeit entsprechend nicht in das Kollektiv aufgenommen.

2.3 Selektion des Patientenkollektivs

Das untersuchte Patientenkollektiv konstituierte sich aus 63 an HCC erkrankten Patienten, denen zwischen November 1995 und Dezember 2011 im Transplantationszentrum der UMG postmortal gependete allogene Leberorgane orthotop transplantiert wurden.

Ausgangspunkt für die Zusammenstellung des Patientenkollektivs waren 850 lebertransplantierte Patienten der UMG, bei denen die Organeinpflanzung in dem Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2011 vorgenommen wurde. Für die Patientenselektion wurde auf die Lebertransplantationslisten der UMG zurückgegriffen. Darin waren zu jeder erfolgten Lebertransplantation die Identifikationsnummer des Organempfängers, die für die Organeinpflanzung ursächliche Erkrankung des Patienten, das Operationsdatum und soweit eine Information über ein Ableben vorlag auch das Todesdatum aufgeführt. Bei 101 lebertransplantierten Patienten konnte die Erkrankung an HCC anhand der Angaben auf den Lebertransplantationslisten nachvollzogen werden. Zu 63 dieser HCC-Patienten waren Serum-AFP-Messwerte nach der Transplantation vorhanden. Das Kollektiv der vorliegenden Studie wurde aus diesen 63 Patienten gebildet.

Zur Kontrolle der HCC-Erkrankung der Studienteilnehmer dienten neben Leberultraschalluntersuchungen und Schnittbildgebungen des Abdomens insbesondere einschlägige histopathologische Untersuchungsbefunde der den Patienten im Rahmen der Transplantation entnommenen Lebern. Bei 61 Studienteilnehmern konnte HCC retrospektiv zweifelsfrei nachvollzogen werden. In den untersuchten Leberexplantaten war HCC histopathologisch direkt nachgewiesen worden. Im Fall von zwei Patienten bestand die Diagnosesicherung mittels Tumorgewebe-Nachweis im Leberexplantat nicht. Durch zum Bridging neoadjuvant vorgenommene TACE wurden die im Leberorgan wachsenden HCC-Herde vor der Transplantation vermutlich vollständig exstirpiert. Die Diagnosesicherung für HCC erfolgte hier unter Durchsicht von Untersuchungsbefunden zu laparoskopisch gewonnenen Lebergewebeproben, Leberultraschalluntersuchungen und Schnittbildgebungen des Abdomens.

2.4 Studienzeitraum

Zu jedem Studienteilnehmer wurde die verfügbare Tumor-relevante Krankengeschichte vom Zeitpunkt der Erstvorstellung im Universitätsklinikum Göttingen bis zum Februar des Jahres 2013 nachverfolgt. Hierzu wurde auf die im Klinikinformationssystem der UMG (IXSERV) hinterlegten Daten zurückgegriffen. Neben den vor und nach Transplantation gemessenen AFP-Serumkonzentrationen wurden alle Daten berücksichtigt, die beginnend vom Zeitpunkt

des Erstkontaktes entweder bis zum Auftreten eines Rezidivs, des Ablebens oder dem letzten Nachsorgetermin im Februar 2013 erhoben wurden.

Die Krankengeschichte zum HCC konnte grundsätzlich nur für den Zeitraum nachverfolgt werden, in dem Nachsorgeuntersuchungen in der UMG stattfanden. Daten von extern vorgenommenen Nachsorgeuntersuchungen wurden in diesem Zusammenhang berücksichtigt, insoweit sie im Datenarchiv (Patientenakte oder IXSERV) der UMG registriert wurden. Sofern Patienten nicht bis zum Studienende in der Transplantationsnachsorge der UMG betreut wurden, endete das in der Studie analysierte Zeitfenster dementsprechend bereits vor dem eigentlichen Studienabschluss (im Februar 2013). Endpunkt des Follow-Ups war in solchen Fällen das Datum des zuletzt registrierten Patientenkontakts.

2.5 Digitale Datenerhebung mittels Datenerhebungsbogen

Auf einem digitalen Erhebungsbogen wurden zu jedem Kollektivpatienten die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Daten tabellarisch erfasst. Die Messwerte der Serum-AFP-Konzentration wurden aufgelistet. Datensätze wurden den Lebertransplantationslisten und dem IXSERV entnommen. Nicht digitalisierte Informationen ergaben sich aus den Krankenakten der Patienten.

Zu Beginn der Arbeit wurden die Lebertransplantationslisten gesichtet und die relevanten Daten zusammengestellt. Aus Datenschutzgründen wurden die Patienten nicht mit Namen, sondern anonymisiert mit der Patientenummer, dem Geschlecht und dem Geburtsdatum erfasst. Außerdem wurde neben dem Transplantationsdatum der Typus der Transplantation [vollständige LTx oder Split-LTx (Teillebertransplantation)] im Datenerhebungsbogen vermerkt.

Im zweiten Schritt wurden Angaben über die Tumorätiologie in den Erhebungsbogen aufgenommen. Kollektivpatienten mit HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose wurden dabei Studienteilnehmern mit HCC in einer Zirrhose-freien Leber gegenübergestellt. Diesbezügliche Informationen konnten in der Regel den Leberexplantatbefunden oder vorhandenen Arztbriefen entnommen werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose in der Anamnese wurden zusätzlich Informationen über die Ursache der Zirrhose einbezogen. Soweit das Leberzellkarzinom bei Kollektivpatienten auf Leberzirrhose basierte, wurde die Zirrhose als Spätfolge exzessiven Alkoholkonsums, einer chronischen Infektion mit Hepatitis-Viren (Hepatitis B und Hepatitis C) oder der Erkrankung an Hämochromatose differenziert. Den Patienten mit unklarer Zirrhose-Ätiologie wurde der Status „kryptogen“

zugewiesen. Bei Patienten, die ausweislich des radiologischen Interventionsprotokolls vor Transplantationstherapie im Rahmen des Bridgings neoadjuvant mittels TACE behandelt wurden, erfolgte ein diesbezüglicher Vermerk im Erhebungsbogen.

Tumorspezifische Dateninformationen über die Anzahl an intrahepatischen HCC-Herden, deren Lokalisation innerhalb der Lobi sowie Angaben über den Maximaldurchmesser des größten Primärtumors konnten unter Durchsicht histopathologischer Befunde der nach Transplantation untersuchten Leberexplantate zusammengetragen werden. Den histopathologischen Befunden wurden neben der Information über mikrovaskuläre Tumorinvasion innerhalb der Explantatleber auch das Grading betreffende Angaben zum HCC-Differenzierungsstadium entnommen und im Erhebungsbogen hinterlegt. Die im Endbefund genannten pT-, pN- und pM-Kategorien wurden gemäß den aktuellen UICC-Vorgaben aus dem Jahr 2009 retrospektiv zu UICC-Stadien gruppiert. Mit den Informationen über die Anzahl an intrahepatischen HCC-Herden und deren Durchmessergröße wurde nachvollzogen, inwieweit die Transplantationen innerhalb der Mailand-Kriterien erfolgten.

Im Anschluss wurden die Informationen über den HCC-Rezidiv-Erkrankungsstatus der Kollektivpatienten ausgewertet und im Datenbogen hinterlegt. Die im Rahmen der Transplantationsnachsorge erhobenen Befunde über den individuellen Patientenstatus hinsichtlich einer möglichen Rezidiv-Erkrankung oder des Rezidiv-freien Überlebens wurden dem IXSERV oder der Patientenakte entnommen. Im Einzelnen handelte es sich um die Nachsorgebefunde zu Blutentnahmen, Leberultraschalluntersuchungen, Schnittbildgebungen, zu Röntgen-Thorax-Untersuchungen sowie in Einzelfällen auch zu Skelettszintigraphien. Soweit Tumorrückfall vorlag, wurden Rezidivdiagnosezeitpunkt sowie der Rezidivtypus vermerkt.

Die Aufnahmebögen der UMG zu den Patienten gaben Auskunft über das Datum des zuletzt registrierten Patientenkontakts. Soweit die Information über das Versterben eines Kollektivpatienten im Studienzeitfenster vorlag, erfolgte hierzu ein Vermerk mit Angabe der entsprechenden Todesursache und des Todeszeitpunktes im Erhebungsbogen.

Zu jedem Patienten wurden alle im Studienzeitraum erhobenen Messwerte der AFP-Serumkonzentration aufgelistet. Durch Auswertung der Laborbefunde konnten die AFP-Messwerte mit Angabe des exakten Entnahmezeitpunktes (Entnahmedatum und Entnahmeuhrzeit) im Datenblatt notiert werden. Die Kenntnis des Transplantationszeitpunktes ermöglichte die Aufgliederung und Unterscheidung in die Messwerte der

Serum-AFP-Konzentration vor und nach Transplantationstherapie. Tabelle 4 (Seite 27) gibt die erhobenen Parameter wieder.

2.6 Methoden der AFP-Bestimmung im Serum

Die AFP-Messungen erfolgten zunächst unter Anwendung des Systems cobas® 8000 modular analyzer series mit dem Modul cobas e 602 des Herstellers Roche. Hier basiert die AFP-Bestimmung methodisch auf Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA). In 2012 wurde auf das ARCHITECT i SYSTEM des Herstellers Abbott umgestellt.⁸ AFP-Konzentrationen werden bei diesem System mithilfe von Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays (CMIA) bestimmt.

Die untere Nachweisgrenze für Testkits des Moduls cobas e 602 liegt den Herstellerangaben nach bei 0,61 ng/ml (0,61 µg/l). Das ARCHITECT AFP Assay weist nach Angabe des Herstellers eine untere Nachweisgrenze 1 ng/ml (1 µg/l) auf.⁹

Im direkten Vergleich der mit den beiden Bestimmungsmethoden erhaltenen Ergebnisse zeigte sich nach Auskunft des Zentrallabors der UMG aufgrund guter Korrelation ein akzeptables Maß an Übereinstimmung der AFP-Messwerte (Korrelationskoeffizient = 0,994).

⁸ Nach Auskunft des Zentrallabors der UMG wurde ab dem 06.09.2012 ausschließlich mit dem System von Abbott gemessen.

⁹ Auskünfte wurden von beiden Herstellern in Textform eingeholt.

Tabelle 4: Zu den Studienteilnehmern erhobene Parameter

Erhobene Parameter	
Patientendemographie Quelle: Lebertransplantationsliste	<ul style="list-style-type: none"> • UMG-Identifikationsnummer • Geburtsdatum • Geschlecht
Transplantation Quelle: Lebertransplantationsliste	<ul style="list-style-type: none"> • OP-Datum • Typus (vollständige LTx oder Split-LTx)
Tumorätiologie Quelle: Arztbriefe, Biopsiebefunde, Explantatleber-Pathologiebericht	<ul style="list-style-type: none"> • inzidentelle Karzinogenese • Leberzirrhose einschl. der Ursache: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alkohol ○ HBV oder HCV ○ Hämochromatose ○ kryptogen
Bridging mittels TACE Quelle: radiologische Interventionsprotokolle	
Tumorhistopathologie im Leberexplantat Quelle: Explantatleber-Pathologiebericht	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl intrahepatischer HCC-Herde • Tumorlokalisierung innerhalb der Lobi • Maximaldurchmesser des größten Primärtumors • Nachweis mikrovaskulärer Tumorinvasion • Gradingstufe • UICC-Stadium • Einhaltung der Mailand-Kriterien
Rezidiv-Status Quelle: Nachsorgebefunde	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosezeitpunkt • Typus (intrahepatisch, extrahepatisch, intra- und extrahepatisch)
Exitus letalis Quelle: Lebertransplantationsliste	<ul style="list-style-type: none"> • Todeszeitpunkt • Todesursache
Datum des zuletzt registrierten Patientenkontakts Quelle: Aufnahmebögen, Laborbefunde	
Serum-AFP-Werte vor und nach Transplantationstherapie Quelle: Laborbefunde	

einschl.: einschließlich, TACE: transarterielle Chemoembolisation

2.7 Statistische Arbeitsweisen und Methoden

Die für diese Studie herangezogenen statistischen Arbeitsweisen und Methoden werden im Folgenden vorgestellt.

2.7.1 Methoden der deskriptiven und inferentiellen Statistik

Die Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgte durch die erhobenen Parameter. Dabei wurden für intervallskalierte Parameter jeweils Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und teilweise auch Spannweiten angegeben. Für die Repräsentation besonders schiefer Verteilungen wurden zusätzlich der Median, das 25%-Perzentil und das 75%-Perzentil angegeben. Im Fall von kategorialskalierten Parametern wurden die Anzahl und der jeweilige prozentuale Anteil berechnet. Zur Prüfung einer Kohärenz zwischen den intervallskalierten Parametern und dem Rezidivrisiko wurden univariate Cox-Regressionen durchgeführt. Für die kategorialskalierten Parameter wurde das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen den Parametern und dem Rezidivrisiko mit dem log-Rank-Test analysiert. Bei der Kohärenzprüfung zwischen den erhobenen Parametern und den AFP-Werten erfolgte die Auswertung in Abhängigkeit der Art der Skalierung des Parameterwertes. Im Fall kategorialskalierter Parameterwerte mit zwei Faktorstufen wurde der Vergleich zwischen den AFP-Werten mittels eines Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben unter Annahme ungleicher Varianzen durchgeführt. Bei mehr als zwei Faktorstufen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse angewandt. Für den Vergleich zwischen intervallskalierten Parametern und den AFP-Werten wurde eine lineare Regression vorgenommen. Zeigte sich der lineare Zusammenhang als besonders schwach ($R^2 < 0,1$), wurde zusätzlich der nichtparametrische Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall bestimmt. Im Zuge der Kohärenzprüfung zwischen AFP-Werten und dem Rezidivrisiko erfolgte darüber hinaus eine univariate Cox-Regression. Zum Herausfinden eines Informationsmehrwertes von AFP wurde unter Hinzunahme bestimmter Parameter sodann eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Zu jeder Cox-Regression wurde die Hazard Ratio (HR) der den Zusammenhang erklärenden Variable mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) errechnet. Als prognostische und diagnostische Gütemaße wurden Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), angesichts Abhängigkeit von der Prävalenz ausschließlich im Kollektiv gültiger positiver (ppW) und negativer prädiktiver Wert (npW) sowie die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Hierfür wurden jeweils 95%-Konfidenzintervalle angegeben, um zu ermitteln, wie gut sich der AFP-Wert für eine Rezidivvorhersage eignet. Für die Berechnung optimaler Cutpoints wurden Sensitivität und Spezifität simultan maximiert (Gallop et al. 2003). Es wurden ROC-

Kurven berechnet, die dem Kliniker die Sensitivität bei der Wahl anderer Cutpoints demonstrieren. Der Vergleich zwischen den durch AFP-Werte ermittelten und konstituierten Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen wurde mit dem log-Rank-Test durchgeführt. Mit Kurven nach Kaplan-Meier wurde eine Visualisierung vorgenommen. Für die Durchführung der Zweistichproben-t-Tests, einfaktoriellen Varianzanalysen und Cox-Regressionen wurden die AFP-Werte im Vorfeld logarithmiert, damit den Anwendungsvoraussetzungen der Verfahren entsprochen wurde. Bei der Ermittlung von optimalen Cutpoints und Gütemaßen wurden die AFP-Werte jedoch nicht logarithmiert, um die Interpretation für den Kliniker verständlich zu gestalten. Im Zuge der statistischen Auswertungen wurde ein potentiell Selektionsbias bestmöglich vermieden. Für die Durchführung der Auswertungen mussten die entsprechenden Variablen patientenbezogen vorliegen. Soweit das nicht der Fall war, wurde der Patient aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen.

2.7.2 Angabe erhobener Zahlenwerte

Die in den Analysen herausgefundenen p-Werte wurden außerhalb der Tabellen zum Nachvollzug nicht gerundet angegeben. Testergebnisse wurden bei einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen. Aus Gründen der Praktikabilität wurde angesichts des Hypothesengenerierenden Charakters der Studie dem Problem der Multiplizität nicht durch eine Adjustierung der p-Werte begegnet. Die herausgefundenen p-Werte sind daher als deskriptive Kenngrößen zu betrachten. Signifikanter Zusammenhang könnte durch Folgestudien bestätigt werden. Die zu den Cox-Regressionen aufgestellten Hazard Ratios wurden auf die dritte Stelle nach dem Komma gerundet. Log-AFP-Mittelwerte wurden bei den Auswertungen auf die erste Stelle nach dem Komma gerundet angegeben. Die evaluierten Cutpoints, AFP-Serumwert-Zuwächse und Gütemaße (SEN, SPE, ppW, npW) sowie die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle zu den Gütemaßen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Angabe der Gütemaße erfolgte in Prozent. Die 95%-Konfidenzintervalle zu Hazard Ratios und zu AUCs wurden ebenso wie die AUCs und die Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall auf die dritte Stelle nach dem Komma gerundet.

2.7.3 Software

Der zu Datenerhebung verwendete digitale Erhebungsbogen wurde mit Microsoft Excel 2010[®] erstellt. Das Textverarbeitungsprogramm Microsoft Word 2010[®] diente der schriftlichen Ausarbeitung dieser Arbeit. Statistische Analyse und Grafikerstellung erfolgte mit der Statistiksoftware R[®] für Windows, Version 3.2.0.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in der Reihenfolge ihrer Evaluation zusammenfassend besprochen.

3.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Die demografische Zusammensetzung einschließlich der klinisch-pathologischen Tumorcharakteristika werden mit Bezug auf die nachfolgenden Tabelle 5 (Seite 34) und Tabelle 6 (Seite 39) beschrieben.

3.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Das im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv bestand aus 63 lebertransplantierten HCC-Patienten. 53 Studienteilnehmer (84,1 %) waren männlichen Geschlechts. Der weibliche Anteil im Kollektiv lag bei 10 Patienten (15,9 %). Das mittlere Empfängeralter (Patientenalter am Tag der Lebertransplantation) betrug 59,6 Jahre (SD \pm 10,5 Jahre). Das jüngste Individuum war am OP-Tag 30,5 Jahre alt. Das Empfängeralter des ältesten Individuums bei Transplantation lag bei 76,6 Jahren.

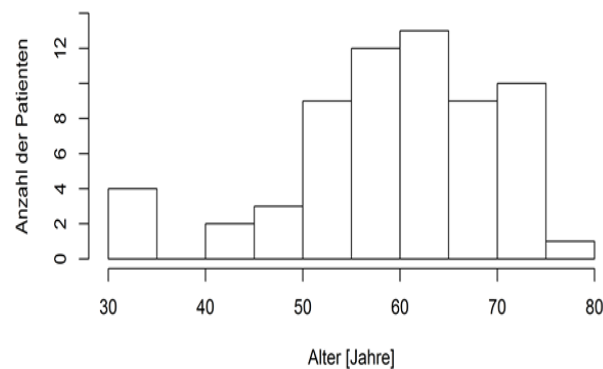


Abbildung 1: Altersverteilung am Tag der LTx

Die y-Ache (Höhe der Balken) zeigt die Anzahl an Patienten einer Altersstufe. Der x-Achse ist das Empfängeralter zugeordnet.

3.1.2 Typus der Lebertransplantation

Sämtliche Transplantationen wurden (nach Hepatektomie) in orthotoper Position mittels postmortal gespendeter Organe vorgenommen. In 58 Fällen (92,1 %) erfolgte die Verpflanzung vollständiger Transplantate. Der Anteil an Teillebertransplantationen betrug 5 (7,9 %).¹⁰

¹⁰ Bei der Teillebertransplantation wird das Spenderorgan so geteilt, dass zwei Transplantate z. B. für ein Kind und einen Erwachsenen oder für zwei Erwachsene resultieren (Schumpelick et al. 2010).

3.1.3 Zirrhose-Ätiologie

Die Risikoerkrankungen für die Zirrhose sind (indirekte) Risikofaktoren für das HCC (Herold 2012). Ungefähr 90 % der HCC basieren auf Zirrhose (Krams et al. 2010). Vorliegend war bei 60 Patienten (95,2 %) dem HCC eine Leberzirrhose vorangegangen. Patienten mit inzidentellem HCC, d. h. ohne Zirrhose und auch ohne sonstige bekannte Risikoerkrankungen¹¹ in der Anamnese waren mit der Anzahl 3 (4,8 %) im Kollektiv vorhanden. Soweit HCC bei Patienten auf einer Leberzirrhose beruhte, wurde die Zirrhose als Spätfolge einer chronischen HBV- oder HCV-Infektion, schädlichen Alkoholkonsums oder hereditärer Hämochromatose differenziert: Darunter waren 5 Patienten (7,9 %) mit chronischer HBV-Infektion. Die HCV-assoziierte Zirrhose wurde in 20 Fällen diagnostiziert (31,7 %). Die HBV-HCV-Koinfektion lag bei 3 Patienten (4,8 %) vor. Insgesamt wurde die durch chronische HBV- oder HCV-Infektion verursachte Leberzirrhose im Patientengut durch 28 Individuen (44,4 %) repräsentiert. Bei 21 Patienten (33,3 %) ließ sich die Leberzirrhose auf schädlichen Alkoholkonsum zurückführen und war damit äthyltoxischer Genese. 3 Patienten (4,8 %) waren an hereditärer Hämochromatose erkrankt. Kryptogen verblieb die Zirrhose-Ätiologie in 8 Fällen (12,7 %).

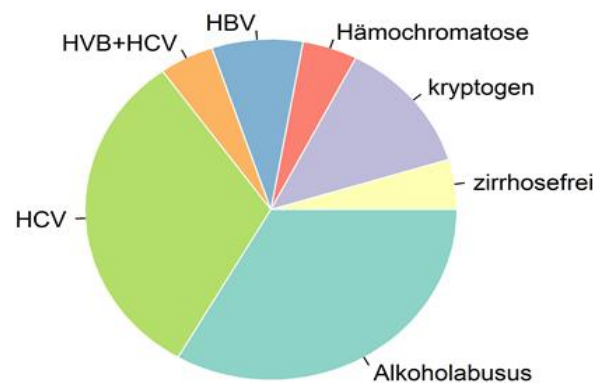


Abbildung 2: Patientenverteilung in Abhängigkeit von der Zirrhose-Ätiologie

Der Kreis stellt das Gesamtkollektiv dar ($n = 63$). Die Segmente sind den benannten Risikoerkrankungen zugeordnet. Dem Anteil an Patienten mit der jeweiligen Risikoerkrankung entspricht die Segmentgröße.

3.1.4 Bridging mittels Transarterieller Chemoembolisation

Vor Transplantationstherapie wurden 28 Patienten (44,4 %) zum Bridging mittels TACE behandelt. Im Mittel erfolgten neoadjuvant 3,6 Behandlungen ($SD \pm 2,4$ Therapiezyklen). Das Therapieminimum lag bei 1 Behandlung. Das Maximum betrug 9 Therapiezyklen.

¹¹ Das Vorhandensein einer chronischen HBV-Infektion oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis erhöht das HCC-Risiko auch ohne Zirrhose (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

3.1.5 Tumorzahl

Die (intrahepatische) Tumorzahl wurde für die Studie als Uni- und Multifokalität erfasst. Am solitären HCC waren 23 Individuen (36,5 %) erkrankt. Multiple Tumorrundherde (≥ 2 Tumorherde) wurden bei der posttransplantär vorgenommenen Untersuchung in den Leberexplantaten von 38 Patienten (60,3 %) histopathologisch nachgewiesen. Bei 2 Individuen (3,2 %) lagen keine Daten zur Anzahl der Primärherde im Leberorgan vor.

3.1.6 Maximaldurchmesser des größten Primärtumors

Die Größe des Tumors wurde als maximaler Durchmesser des größten abgrenzbaren Primärtumors charakterisiert. Im Durchschnitt betrug der Maximaldurchmesser 4,5 cm (SD \pm 3,9 cm). Der größte abgrenzbare Rundherd hatte einen maximalen Durchmesser von 17 cm. Der kleinste abgrenzbare Tumorknoten wies einen maximalen Durchmesser von 0,4 cm auf. In diesen Teilaspekt der Untersuchung wurden die maximalen Durchmesser von 58 Patienten einbezogen. Zu 5 Patienten (7,9 %) lagen keine Daten über den maximalen Durchmesser des größten Primärherds vor. In den Explantaten von 2 Patienten war posttransplantär kein HCC (mehr) nachweisbar. In 3 Fällen zeigte sich das gesamte Explantat derart karzinomtös durchsetzt, dass einzelne Rundherde nicht voneinander abzugrenzen waren.

3.1.7 Lokalisation innerhalb der Lobi

10 Patienten (15,9 %) wiesen Primarii im linken Leberlappen auf. Im rechten Leberlappen wurden bei 26 Individuen (41,3 %) Tumorknoten diagnostiziert. In beiden Leberlappen waren in 25 Fällen (39,7 %) Rundherde vorhanden. Für 2 Patienten (3,8 %) lagen keine Informationen zur Tumorlokalisierung vor.

3.1.8 Mikrovaskuläre Tumorinvasion

HCC mit mikroskopischer Lebergefäßinfiltration wurden bei 16 Patienten (25,4 %) histopathologisch nachgewiesen. In 2 Fällen (3,2 %) bestand keine Möglichkeit, im Rahmen der Explantat-Untersuchung mikrovaskulären Tumorgefäßeinbruch abzuklären.

3.1.9 Grading

Im Kollektiv trat HCC in den Gradingstufen 1 bis 3 auf. 7 Patienten (11,1 %) zeigten Tumormanifestation im Grading 1 (gut differenzierte Zellverbände mit hohem Übereinstimmungsgrad zum Leberzellgewebe, siehe Tabelle 3, Seite 19). Intermediär

differenziertes Tumorgewebe mit dem Grading 1-2 lag in 2 Fällen (3,2 %) vor. Das Grading 2 (mäßig differenziertes karzinomatöses Gewebe) wiesen Explantate von 48 Patienten (76,2 %) auf. Das Grading 3 (Rundherde geringer Differenzierungsstufe) wurde in den Explantaten von 4 Patienten (6,3 %) diagnostiziert. Für 2 Patienten (3,2 %) lagen keine Informationen über das Differenzierungsstadium ihres HCC vor.

3.1.10 Stadieneinteilung nach UICC

Das UICC-Stadium I ($T_1 N_0 M_0$) wurde bei 19 Studienteilnehmern (30,2 %) diagnostiziert. Dem Stadium II ($T_2 N_0 M_0$) gehörten 17 Patienten (27 %) zu. 6 Individuen (9,5 %) befanden sich im Stadium IIIa ($T_{3a} N_0 M_0$). Das Stadium IIIb ($T_{3b} N_0 M_0$) wurde bei 11 Patienten (17,5 %) festgestellt. Bei 4 Individuen (6,3 %) lag das Stadium IIIc ($T_4 N_0 M_0$) vor. Lymphknotenbefall und damit das Stadium IVa (jedes $T N_1 M_0$) wurde bei 3 Patienten (4,8 %) diagnostiziert. In einem Fall (1,6 %) bestanden zum OP-Zeitpunkt bereits Fernmetastasen, sodass die Zuordnung in das Stadium IVb (jedes T jedes $N M_1$) erfolgte. Bei 2 Individuen (3,2 %) konnte der Tumorprogress nicht festgestellt werden.

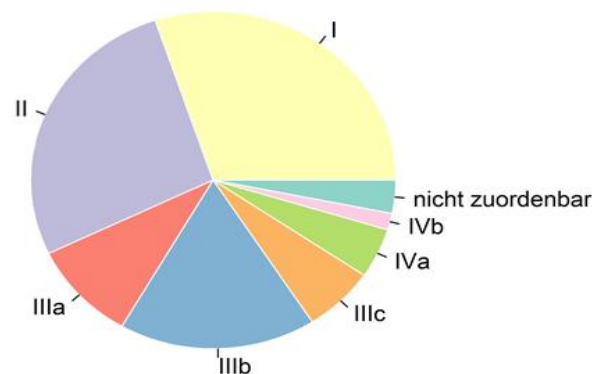


Abbildung 3: Verteilung der UICC-Stadien im Kollektiv

Der Kreis stellt das Gesamtkollektiv dar ($n = 63$). Die Segmente sind den UICC-Stadien zugeordnet. Dem Anteil an Patienten mit dem jeweiligen UICC-Stadium entspricht die Segmentgröße.

3.1.11 Mailand-Kriterien

In 24 Fällen (38,1 %) waren im Kollektiv Patienten mit frühem HCC vertreten, deren Erkrankungsstadium am OP-Tag innerhalb der Mailand-Kriterien (1 Herd ≤ 5 cm oder maximal 3 Herde ≤ 3 cm) lag. Demgegenüber wiesen 37 Patienten (58,7 %) am Transplantationstag HCC im progredienten Stadium auf, das die Mailand-Kriterien nicht (mehr) erfüllte. Bei 2 Patienten (3,2 %) war die Überprüfung der Mailand-Kriterien retrospektiv nicht möglich.

Tabelle 5: Kollektivdaten (Demographie, TACE und Tumorhistopathologie)

Variable	Daten
Kollektivstärke [n (%)]	63 (100)
Geschlecht [n (%)] männlich / weiblich	53 (84,1) / 10 (15,9)
mttl. Empfängeralter \pm SD (Spannweite) [a]	59,6 \pm 10,5 (30,5 - 76,5)
Typus der LTx [n (%)] vollständige LTx / Split-LTx	57 (92,1) / 5 (7,9)
Zirrhose [n (%)] nein / ja	3 (4,8) / 60 (95,2)
Zirrhose-Ätiologie [n (%)] HBV / HCV / HBV + HCV Alkohol / Hämochromatose kryptogen	5 (7,9) / 20 (31,7) / 3 (4,8) 21 (33,3) / 3 (4,8) 8 (12,7)
Bridging mittels TACE nein / ja [n (%)] durchschn. Therapiezyklen \pm SD (Spannweite)	35 (55,6) / 28 (44,4) 3,6 \pm 2,4 (1 - 9)
Tumorzahl [n (%)] ¹ solitär / multipel	23 (36,5) / 38 (60,39)
mttl. Maximaldurchm. größter Rundherd \pm SD (Spannweite) [cm] ²	4,5 \pm 3,9 (0,4 - 17)
Rundherdlokalisierung innerhalb der Lobi [n (%)] ¹ linker LL / rechter LL / bilobär	10 (15,9) / 26 (41,3) / 25 (39,7)
MVI [n (%)] ¹ nein / ja	45 (74,6) / 16 (25,4)
Grading [n (%)] ¹ G1 / G1-2 G2 / G3	7 (11,1) / 2 (3,2) 48 (76,2) / 4 (6,3)
UICC-Stadium [n (%)] ¹ I / II IIIa / IIIb / IIIC IVa / IVb	19 (30,2) / 17 (27) 6 (9,5) / 11 (17,5) / 4 (6,3) 3 (4,8) / 1 (1,6)
Mailand-Kriterien [n (%)] ¹ außerhalb / innerhalb	37 (58,7) / 24 (38,1)

n: Patientenzahl, mttl.: mittleres/r, a: Jahr/e, durchschn.: durchschnittliche, Maximaldurchm.: Maximaldurchmesser, LL: Leberlappen, MVI: mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion

¹ n = 61, ² n = 58

3.1.12 Serum-AFP-Spiegel: Messwertanzahl und Testhäufigkeit

Alle im Studienzeitraum erhobenen Messwerte der Serum-AFP-Konzentration wurden patientenbezogen zusammengestellt. Die Daten zum Transplantationszeitpunkt ermöglichten die Aufgliederung und Unterscheidung in die Serum-AFP-Spiegel vor und nach Transplantationstherapie. Insgesamt vorhanden und in die Studie einbezogen wurden 497 Messungen der Serum-AFP-Konzentration aus der Zeit vor der LTx. Für den Zeitraum nach der Transplantationstherapie standen im Ganzen 746 Serum-AFP-Werte für die Auswertung zur Verfügung.

Durchschnittlich erfolgten pro Patient prätransplantär 8,1 Messungen der Serum-AFP-Konzentration [SD \pm 7,2 Messungen]. Posttransplantär, bzw. im Rahmen der Transplantationsnachsorge wurden zur Feststellung der AFP-Konzentration im Mittel 11,8 Messwerte erhoben [SD \pm 16,3 Messungen].

Die mediane Anzahl an erhobenen AFP-Messungen lag prätransplantär bei 5 und posttransplantär bei 8 pro Patient.

In 2 Fällen (3,2 %) waren keine prätransplantären Laborwerte vorhanden. Bei der Güteprüfung prätransplantär gemessener Serum-AFP-Spiegel für HCC-Rekurrenz konnten diese 2 Patienten daher nicht in die Untersuchung einbezogen werden. Das untersuchte Kollektiv reduzierte sich für diesen Teilaspekt der statistischen Analyse auf 61 Teilnehmer.

3.1.13 Mittelwerte und Mediane der AFP-Konzentration vor und nach der LTx

Die Berechnung der AFP-Serummittelwerte erfolgte, indem die Konzentrationsmaxima der Patienten jeweils prä- und posttransplantär gemittelt wurden. Im Zeitraum vor der LTx lag der Serum-AFP-Spiegel bei durchschnittlich 5355,5 $\mu\text{g/l}$ (SD \pm 25757,1 $\mu\text{g/l}$). Als AFP-Konzentrationsminimum wurden 2 $\mu\text{g/l}$ ermittelt. Der maximale AFP-Serumwert ergab sich zu 191600,0 $\mu\text{g/l}$.¹² Die posttransplantäre AFP-Konzentration betrug im Mittel 3763,8 $\mu\text{g/l}$ (SD \pm 13632,5 $\mu\text{g/l}$). Der minimale AFP-Level lag bei 1,0 $\mu\text{g/l}$. Der AFP-Serummaximalwert ergab 60500 $\mu\text{g/l}$. Im Median belief sich die prätransplantäre AFP-Konzentration auf 34 $\mu\text{g/l}$. Posttransplantär erreichte der mediane Serum-AFP-Spiegel 5 $\mu\text{g/l}$.¹³

¹² Für 2 Patienten (3,2 %) lagen prätransplantär keine Messwerte für AFP vor (Kapitel 3.1.12).

¹³ Mittelwerte und Standardabweichungen wiesen an dieser Stelle eine besonders schiefe Verteilung auf, sodass entsprechend Kapitel 2.7.1 (Seite 28) auch der Median, das 25%-Perzentil und das 75%-Perzentil angegeben wurden (Tabelle 6, Seite 39).

3.1.14 Zeitintervall zwischen Serum-AFP-Erstmessung und LTx

Als durchschnittliches Zeitintervall zwischen (prätransplantärer) Serum-AFP-Erstmessung und LTx ergaben sich 1,4 Jahre (16,9 Monate) pro Patient [SD \pm 2 Jahre (\pm 23,6 Monate)]. Das Minimum zwischen dem präoperativ zuerst bestimmten Serum-AFP-Spiegel und der Organeinpflanzung lag bei 0,003 Jahren (0,03 Monaten bzw. 1 Tag). Das Maximum zwischen AFP-Erstfeststellung und OP betrug 8,6 Jahre (102,8 Monate). Das mediane Zeitintervall zwischen AFP-Erstmessung und LTx ergab 0,64 Jahre (7,7 Monate bzw. 234 Tage).¹³

3.1.15 Zeitintervall zwischen Serum-AFP-Letzmessung und LTx

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen (posttransplantärer) Serum-AFP-Letzmessung und LTx lag bei 2,8 Jahren (33,2 Monate) pro Patient [SD \pm 3 Jahre (\pm 35,7 Monate)]. Das Minimum zwischen der postoperativ zuletzt gemessenen Serum-AFP-Konzentration und der LTx lag bei 0,07 Jahren (0,9 Monaten bzw. 26 Tagen). Das Maximum zwischen AFP-Letztbestimmung und OP betrug 13,2 Jahre (158,2 Monate). Als medianes Zeitintervalls zwischen AFP-Letzmessung und LTx wurden 1,25 Jahre (15 Monate bzw. 458 Tage) ermittelt.¹³

3.1.16 Typus der Rezidivkrankung

Beim HCC manifestiert sich Relaps hauptsächlich intrahepatisch (Shoji et al. 2010). Extrahepatischer Tumorrückfall tritt in ca. 30 % der Fälle auf (Sun et al. 2007). Manifestationsorte posttransplantärer Rekurrenz sind insbesondere die Leber und die Lunge (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Im Studienzeitfenster kam es bei 23 Patienten (36,5 %) zum Rezidiv. 5 Individuen (7,9 %) erkrankten ausschließlich an intrahepatischen, d. h. im Lebertransplantat aufgetretenen Rezidivtumoren. Patienten, bei denen im Rahmen der Transplantationsnachsorge ausschließlich extrahepatische Rezidivherde diagnostiziert wurden, waren in 9 Fällen (14,3 %) vertreten. Eine positive Rezidivanamnese mit intra- und extrahepatischen Tumorabsiedlungen ergab sich bei 9 Patienten (14,3 %). Soweit Rekurrenz extrahepatisch auftrat, war diese entweder in den Lungenflügeln, in den Lymphbahnen, im Skelettsystem, im Peritoneum oder aber endovaskulär im Bereich der Pfortader lokalisiert.

Rezidivtumoren in den Lungenflügeln traten bei 10 Individuen (15,9 %) auf. Insgesamt 4 Patienten (6,3 %) wiesen in den Lymphknoten Rezidivmetastasen auf. Ossäre Rekurrenz zeigten 3 Patienten (4,8 %). Zu Absiedlungen in das Peritoneum kam es in 2 Fällen (3,2 %). Am endovaskulären Tumorrezidiv der Pfortader erkrankten 2 Patienten (3,2 %).

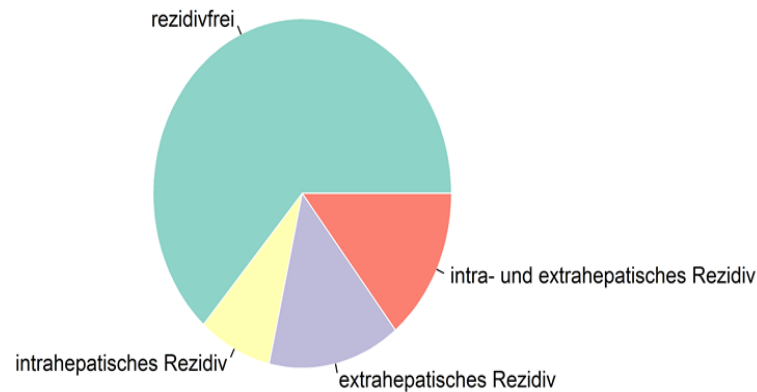


Abbildung 4: Rezidivlokalisationen im Kollektiv

Der Kreis stellt das Gesamtkollektiv dar ($n = 63$). Dem Anteil an Patienten in der jeweiligen Gruppe entspricht die Segmentgröße.

3.1.17 Rezidiverkrankungen pro Nachsorgejahr

Bei posttransplantärer HCC-Rekurrenz wird teilweise zwischen Früh- und Spätrezidiven differenziert. Innerhalb der ersten 18 Monate diagnostizierte Frührezidive können auf okkulten Mikrometastasierung aus dem Zeitraum vor der Transplantation basieren. In einem Zeitraum von bis zu 10 Jahren und darüber hinaus auftretende Spätrezidive können ihren Ursprung im Blutkreislauf frei zirkulierender Karzinomzellen haben, die sich posttransplantär in Organen wie z. B. der Transplantatleber neuansiedeln und als Causa des Rezidivherds wirken (Toso et al. 2011; Toso et al. 2013).

Von den insgesamt 23 Individuen des Kollektivs mit positiver Rezidivdiagnose wiesen 14 Patienten (60,9 %) bereits im ersten Nachsorgejahr Tumorrekurrenz auf. Über 50 % der Rezidiverkrankungen traten damit im ersten Jahr nach der Transplantation als Frührezidiv auf. Im zweiten Jahr nach der LTx wurden bei 5 Patienten (21,7 %) Rezidivtumoren festgestellt. Zu Tumorwiederauftreten im dritten Nachsorgejahr kam es in 2 Fällen (8,7 %).

Im fünften postoperativen Jahr erkrankte 1 Patient (4,3 %) am Rezidiv.

In einem Fall (4,3 %) wurde im fünfzehnten Nachsorgejahr Tumorrückkehr diagnostiziert.

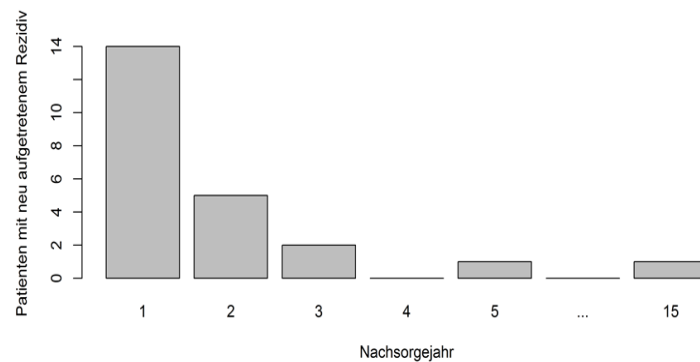


Abbildung 5: Rezidiverkrankungen pro Nachsorgejahr

Die y-Achse (Höhe der Balken) zeigt die Anzahl an Patienten mit neu aufgetretenem Rezidiv. Der x-Achse ist das Nachsorgejahr zugeordnet, in dem sich die Patienten zum Zeitpunkt ihrer Rezidivdiagnose befanden.

3.1.18 Zeitdauer des posttransplantären Follow-Ups

Die Teilnehmer dieser Studie wurden im Rahmen der Transplantationsnachsorge durchschnittlich 3 Jahre (35,5 Monate) beobachtet und nachbetreut [SD \pm 3,3 Jahre (\pm 39,6 Monate)]. Unter Patienten mit Rezidiv erstreckte sich die Nachbeobachtungsphase im Mittel auf den Zeitraum von 1,7 Jahren (20,2 Monate) [SD \pm 3 Jahre (\pm 35,6 Monate)]. Das minimale posttransplantäre Follow-Up in der Rezidivgruppe lag bei 0,2 Jahren (1,8 Monaten bzw. 56 Tagen). Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug 14,5 Jahre (174,1 Monate). Unter den rezidivfreien Patienten lag das durchschnittliche Follow-Up bei 3,7 Jahren (44,4 Monaten) [SD \pm 3,3 Jahren (\pm 39,4 Monaten)]. Das minimale Follow-Up dauerte 0,25 Jahre (3 Monate bzw. 92 Tage) und das maximale Follow-Up 12,7 Jahre (152,2 Monate) an. Im Median erstreckte sich das postoperative Follow-Up der Patienten auf 1,8 Jahre (21,5 Monate bzw. 655 Tage).¹³

3.1.19 Exitus letalis

Im Zeitraum der vorliegenden Studie verstarben 23 Individuen (36,5 %) aus dem Patientengut. Darunter waren 14 Patienten (23,8 %), die den direkten Folgen ihrer Rezidiverkrankung erlagen. Weitere 4 Patienten (6,3 %) verstarben am septischen Schock, dessen Ausgangspunkt jeweils Infektfoki innerhalb der Transplantatleber gewesen waren. Extrahepatische Erkrankungen führten in 4 Fällen (6,3 %) zum Exitus letalis. Soweit Erkrankungen außerhalb der Leber als Todesursache festgestellt wurden, handelte es sich jeweils mit der Anzahl 1 (1,6 %) um Pneumonie, akutes Koronarsyndrom, Zweitkarzinome des Larynx und des Ösophagus.

Tabelle 6: Kollektivdaten (AFP, Rezidiv, Follow-Up und Exitus letalis)

Variable	Daten
AFP-Messwerte insg. vor der LTx ¹ / nach LTx	497 / 746
prätransplantäre Testhäufigkeit pro Patient ¹	
Mittelwert ± SD	8,1 ± 7,2 ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil	3 / 5 / 11
posttransplantäre Testhäufigkeit pro Patient	
Mittelwert ± SD	11,8 ± 16,3 ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil	4 / 8 / 15
Höhe des AFP-Levels vor LTx ¹	
Mittelwert ± SD (Spannweite) [µg/l]	5355,5 ± 25757,1 (2 - 191600) ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil [µg/l]	9 / 34 / 316
Höhe des AFP-Levels nach LTx	
Mittelwert ± SD (Spannweite) [µg/l]	3763,8 ± 13632,5 (1 - 60500) ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil [µg/l]	3 / 5 / 15,5
Zeitintervall zwischen AFP-Erstmessung und LTx	
Mittelwert ± SD (Spannweite) [a]	1,4 ± 2 (1 d - 8,6) ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil [a]	0,27 / 0,64 / 1,39
Zeitintervall zwischen AFP-Letzmessung und LTx	
Mittelwert ± SD (Spannweite) [a]	2,8 ± 3 (26 d - 13,2) ²
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil [a]	0,7 / 1,25 / 3,84
Rezidiv [n (%)] nein / ja	40 (31,7) / 23 (36,5)
Typus der Rezidiverkrankung [n (%)]	
intrahepatisch / extrahepatisch / intra- und extrahepatisch	5 (7,9) / 9 (14,3) / 9 (14,3)
Lokalisation extrahepatischer Rezidive [n (%)]	
Lunge / Lymphknoten	10 (15,9) / 4 (6,3)
Knochen / Peritoneum / endovaskulär im Bereich der Pfortader	3 (4,8) / 2 (3,2) / 2 (3,2)
posttransplantäres Follow-Up	
Mittelwert (Pat. insg.) ± SD (Spannweite) [a]	3 ± 3,3 ²
Mittelwert (Pat. mit Rezidiv) ± SD (Spannweite) [a]	1,7 ± 3 (56 d - 14,5)
Mittelwert (Pat. ohne Rezidiv) ± SD (Spannweite) [a]	3,7 ± 3,3 (92 d - 17,7)
25%-Perzentil / Median / 75%-Perzentil (Pat. insg.) [a]	0,7 / 1,8 / 4,0
Exitus letalis [n (%)] nein / ja	40 (31,7) / 23 (36,5)
Todesursache [n (%)]	
Rezidiv / Sepsis	14 (23,8) / 4 (6,3)
Pneumonie / KHK / Laryn-Ca / Ösophagus-Ca	1 (1,6) / 1 (1,6) / 1 (1,6) / 1 (1,6)

¹ n = 61, insg.: insgesamt, SD: Standardabweichung, a: Jahr(e), d: Tag(e), n: Patientenzahl, Pat.: Patienten² Schiefe Verteilung, daher Mittelwerte und Standardabweichungen als Kenngrößen nicht adäquat.

3.2 Risikofaktoren für die Manifestation von Rezidivauffälligkeiten

Zunächst wurden Risikofaktoren für das Auftreten von Rekurrenz identifiziert. Dafür wurden mittels univariater Analysen die für das Kollektiv erhobenen patientenbezogenen und histopathologischen Parameter (Kapitel 3.1, Seite 30 ff.) im Hinblick auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für posttransplantären Relaps überprüft (Tabelle 7, Seite 44).

Zurückliegend ist der Einfluss der einbezogenen Parameter auf das Rezidivrisiko in diversen Single-Center-Studien (insbesondere) retrospektiv untersucht worden (Hemming et al. 2001; Kim et al. 2007; Parfitt et al. 2007; D'Amico et al. 2009; Cescon et al. 2010; Cucchetti et al. 2011; Nissen et al. 2011; Yaprak et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studien wurden hierzu in Vergleich gestellt.

3.2.1 Geschlechtszugehörigkeit

Im Studienzeitfenster erkrankten 18 von 53 männlichen Patienten (34 %) und 5 von 10 weiblichen Patienten (50 %) am Rezidiv. Diese genderspezifischen Unterschiedlichkeiten in der Rezidivhäufigkeit erwiesen sich in der statistischen Analyse als nicht signifikant. Die Geschlechtszugehörigkeit war im log-Rank-Test mit keinem erhöhten Risiko für posttransplantäre Rekurrenz assoziiert ($n = 63$; $p = 0,204$).

Die Arbeitsergebnisse deckten sich an dieser Stelle mit rezenten Literaturdaten. Schon in vorherigen Studien stellte die Geschlechtszugehörigkeit keinen relevanten Risikofaktor für eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit dar (Hemming et al. 2001; Kim et al. 2007; Cescon et al. 2010; Cucchetti et al. 2011; Nissen et al. 2011; Yaprak et al. 2012).

3.2.2 Zirrhose-Ätiologie

Für die Signifikanzprüfung zwischen der Zirrhose-Ätiologie und dem Auftreten von Rezidivtumoren wurde neben viralen Hepatitis (HBV und HCV) ein chronischer Alkoholmissbrauch in den Fokus der Analyse gestellt. HBV-HCV-Koinfektionen und hereditäre Hämochromatose konnten in die Untersuchung nicht einbezogen werden. Beide Erkrankungen lagen jeweils nur in 3 Fällen vor (Kapitel 3.1.3, Seite 31) und waren damit als potentielle Einflussgrößen nicht analysierbar. Die 8 Individuen mit Leberzirrhose kryptogener Genese blieben in der Untersuchung ebenfalls unberücksichtigt. Die für die Zirrhose ursächliche Lebererkrankung war nicht bekannt.

Patienten mit HBV-Infektion erkrankten in 3 von 5 Fällen (60 %) am Rezidiv. Bei HCV-Infektion trat Rekurrenz bei 9 von 20 Individuen (45 %) auf. In der Gruppe mit schädigendem Alkoholabusus wurde 5 von 21 Patienten (23,8 %) Tumorzurückfall auftreten

diagnostiziert. Dem log-Rank-Test nach waren die einbezogenen Lebererkrankungen in ihrem Rezidivrisiko nicht signifikant verschieden ($n = 46$; $p = 0,174$). Mithin stellte keine der Erkrankungen einen relevanten Risikofaktor für eine erhöhte Rezidivrate dar.

In früheren Untersuchungen wurden weder virale Hepatitiden noch schädigender Alkoholkonsum als Prädiktor für erhöhten Tumorrückfall nach der LTx nachgewiesen (Cescon et al. 2010; Yaprak et al. 2012).

3.2.3 Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation

Patienten mit neoadjuvanter TACE-Behandlung zeigten in 13 von 28 Fällen (46,2 %) Rezidivauffälligkeiten. Den 35 Individuen ohne präoperatives Bridging wurde mit der Zahl 10 (28,6 %) Rezidiv diagnostiziert. Die Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen beiden Gruppen war im log-Rank-Test nicht signifikant unterschiedlich ($n = 63$; $p = 0,189$). Neoadjuvante TACE-Behandlungszyklen ergaben sich also nicht als relevanter Risikofaktor für die Manifestation eines Tumorrezidivs.

In früheren Studien wurde Bridging als potentieller Risikofaktor für Tumorrückfall unterschiedlich evaluiert. Einige Untersuchungen deckten sich mit dem Resultat der vorliegenden Arbeit (Cescon et al. 2010; Nissen et al. 2011). Demgegenüber wurde nachgewiesen, dass das Rezidivrisiko von Patienten mit Therapieansprechen auf Tumor-Bridging signifikant geringer ist als in der Non-Responder-Gruppe ohne Tumorregression unter prätransplantärer TACE-Therapie (Cucchetti et al. 2011). Inwieweit die TACE-Patienten Non-Responder waren, blieb in dieser Analyse unberücksichtigt.

3.2.4 Tumorzahl

Die Anzahl an Tumoreläsionen ist in den Mailand-Kriterien als Risikofaktor erfasst (Mazzaferro et al. 1996).

In der Gruppe mit multiplen (d. h. ≥ 2) Tumorknoten im Explantat kam es bei 20 von 38 Patienten (52,6 %) zu Rezidivauffälligkeiten. Rezidiv bei solitärem Explantatrundherd trat in 2 von 23 Fällen (8,7 %) auf. Erwartungsgemäß ging multifokales Tumoraufreten im Vergleich zu einem solitären Karzinombefund in der log-Rank-Analyse mit einem hochsignifikant höheren Risiko für Rezidiv einher ($n = 61$, $p = 0,000141$). Das Ergebnis steht im Einklang zum gegenwärtigen Wissensstand gemäß den Mailand-Kriterien.

3.2.5 Tumorgröße

Als weiterer Risikofaktor ist die Tumorgröße in den Mailand-Kriterien benannt (Mazzaferro et al. 1996).

Dem Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse entsprechend hatte die Tumorgröße auch in der vorliegenden Studie hochsignifikant Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivkrankung ($n = 58$; $p = 0,00126$). Die Hazard Ratio lag bei 1,16 (95%-Konfidenzintervall: 1,061 - 1,276). Die Zunahme des Tumordurchmessers um 1 cm führte also zu einem Anstieg des Rezidivrisikos von 16 %.

3.2.6 Lokalisation innerhalb der Lobi

Bilobäre Tumorausbreitung im Explantat wird als Risiko für die Entstehung eines Tumorrezidivs genannt (Nissen et al. 2011).

Vorliegend wurde Patienten mit HCC im linken Lobus in 1 von 10 Fällen (10 %) eine positive Rezidivdiagnose gestellt. Rekurrenz bei Tumornachweis im rechten Leberlappen zeigten 9 von 26 Patienten (34,6 %). In der Gruppe mit HCC in beiden Leberlappen erkrankten 12 von 25 Patienten (48 %) am Rezidiv. Anhand des log-Rank-Tests waren die Unterschiede im Rezidivrisiko zwischen den 3 Patientengruppen signifikant ($n = 61$; $p = 0,0298$). Bilobärer Tumornachweis ging mit der größten Wahrscheinlichkeit für postoperative Rekurrenz einher und erwies sich damit als Risikofaktor.

3.2.7 Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion

Mikroangiainvasion wurde als statistisch bedeutsamer Parameter für posttransplantäre HCC-Rekurrenz identifiziert (Hemming et al. 2001). Der Untersuchung zufolge lag die Rezidivrate 5 Jahre nach der LTx unter Patienten mit mikroskopischer Angiainvasion bei 65 % und bei Empfängern ohne mikrovaskulären Gefäßeinbruch bei nur 4 %. Nachfolgende Studien verifizierten das erhöhte Rezidivrisiko bei Nachweis mikrovaskulären Tumorgefäßeinbruchs (D'Amico et al. 2009; Cescon et al. 2010; Cucchetti et al. 2011; Nissen et al. 2011).

Patienten, in deren Explantat Mikroangiainvasion detektiert wurde, wiesen in 11 von 16 Fällen (68,8 %) Rezidivtumoren auf. Ohne Tumorgefäßeinbruch kam es bei 11 von 45 Individuen (31,4 %) zu Rekurrenz. Erwartungsgemäß war intrahepatische Angiainvasion gegenüber einem diesbezüglich negativen Befund in der log-Rank-Analyse mit einem hochsignifikant höheren Risiko für postoperatives Tumorwiederauftreten ($n = 61$; $p = 0,00013$) assoziiert.

3.2.8 Grading

Patienten im Stadium G1 blieben ohne Rezidivauffälligkeit (0 %). In der Gruppe mit dem Stadium G2 erkrankten 20 von 50 Patienten (40 %) am Rezidiv.¹⁴ Im Stadium G3 erlitten 2 von 4 Individuen (50 %) Relaps. Im log-Rank-Test zeigten sich die Differenzierungsgrade in der Rezidivwahrscheinlichkeit tendenziell verschieden ($n = 61$; $p = 0,0846$).

Studien haben demonstriert, dass eine schlechte Differenzierungsstufe der Tumorzellen bzw. dass die Stadien G3 und G4 mit einem erhöhten Risiko für Rezidivtumoren einhergehen (Hemming et al. 2001; Parfitt et al. 2007; D'Amico et al. 2009; Yaprak et al. 2012). Im Kollektiv dieser Arbeit waren Patienten mit HCC im G3-Stadium nur mit der Zahl 4 (6,3 %) vertreten. Potentiell signifikante Unterschiede in der Rezidivrate zwischen den Differenzierungsstufen zeigten sich nicht. Das beruhte vermutlich auf der Kollektivzusammensetzung. Die geringe Anzahl der Patienten mit G3 genügte nicht zum Aufweis des signifikanten Unterschieds.

3.2.9 UICC-Stadien

Die auf der TNM-Klassifikation beruhenden UICC-Stadien wurden bei der Untersuchung ausgeblendet. Patienten mit unterschiedlicher Prognose könnten in das gleiche Stadium eingeordnet werden. Für die Prognose ist es dagegen erforderlich, in der Tumorzahl und der Tumorgröße zu unterscheiden. Das ist bei der Klassifikation nach TNM und UICC nicht gewährleistet. Tumorgrößen und Tumorzahlen werden anhand der Kategorisierung nicht ausdifferenziert. Außerdem ist Tumorgefäßeinbruch in mehreren Stadien möglich (Llovet et al. 1998).

3.2.10 Mailand-Kriterien

Im aktuellen Leitlinienprogramm werden die Mailand-Kriterien als Grenzwert bei der Indikation zur LTx empfohlen. Es wird beschrieben, dass die Rezidivrate bei Transplantationen innerhalb der Mailand-Kriterien zwischen 8 % und 15 % liegt (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Das Analyseergebnis bestätigte den gegenwärtigen Wissensstand. Unter Patienten mit LTx außerhalb der Mailand-Kriterien kam es in 20 von 37 Fällen (54 %) zu Tumorrückfall. Bei OP innerhalb der Mailand-Kriterien trat Rekurrenz bei 2 von 24 Patienten (8,3 %) auf. Die LTx im progredienten Erkrankungsstadium ging gemäß der log-Rank-Analyse im Vergleich

¹⁴ Für die Analyse wurden die 2 Patienten mit mischdifferenziertem HCC im Grading 1-2 dem Stadium G2 zugeordnet.

zur OP innerhalb der Mailand-Kriterien mit einem hochsignifikant höheren Risiko für Rezidiv einher ($n = 61$; $p = 0,0000874$).

Tabelle 7: Potentielle Risikofaktoren für posttransplantäre Rezidiv

Risikofaktor	Rezidiv (n = 23)	kein Rezidiv (n = 40)	p-Wert	Testverfahren (univariat)
Geschlecht			> 0,05	log-Rank-Test
Frauen [n = 10 (%)]	5 (50)	5 (50)		
Männer [n = 53 (%)]	18 (34)	35 (66)		
Zirrhose-Ätiologie			> 0,05	log-Rank-Test
HBV [n = 5 (%)]	3 (60)	2 (40)		
HCV [n = 20 (%)]	9 (45)	11 (55)		
Alkohol [n = 21 (%)]	5 (23,8)	16 (76,2)		
TACE			> 0,05	log-Rank-Test
ohne [n = 35 (%)]	10 (28,6)	25 (71,4)		
mit [n = 28 (%)]	13 (46,4)	15 (53,6)		
Tumorzahl			< 0,0001	log-Rank-Test
solitär [n = 23 (%)]	2 (8,7)	21 (91,3)		
multipel [n = 38 (%)]	20 (52,6)	18 (47,4)		
Tumorgröße [n = 58 (%)]	NA	NA	< 0,05	Cox-Regression
Lokalisation innerhalb der Lobi			< 0,05	log-Rank-Test
linker LL [n = 10 (%)]	1 (10)	9 (90)		
rechter LL [n = 26 (%)]	9 (34,6)	17 (65,4)		
bilobär [n = 25 (%)]	12 (48)	13 (52)		
MVI			< 0,0001	log-Rank-Test
ohne [n = 45 (%)]	11 (24,4)	34 (75,6)		
mit [n = 16 (%)]	11 (68,8)	5 (31,2)		
Grading			> 0,05	log-Rank-Test
G1 [n = 7 (%)]	0 (0)	7 (100)		
G2 [n = 50 (%)]	20 (40)	30 (60)		
G3 [n = 4 (%)]	2 (50)	2 (50)		
UICC-Stadien	-	-	-	-
Mailand-Kriterien			< 0,0001	log-Rank-Test
außerhalb [n = 37 (%)]	20 (54)	17 (46)		
innerhalb [n = 24 (%)]	2 (8,3)	22 (91,7)		

n: Patientenzahl, NA: nicht verfügbar, LL: Leberlappen, TACE: transarterielle Chemoembolisation, MVI: mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion

3.3 Einflussfaktoren auf die Höhe des Serum-AFP-Spiegels vor LTx

Für die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit von AFP galt es potentielle Einflussgrößen auf die Höhe des prätransplantär bestimmten Serum-AFP-Spiegels zu eruieren (Tabelle 8, Seite 50). Als zu untersuchende Variablen wurden die Dateninformationen und klinisch-pathologischen Tumorparameter gewählt, die zuvor als mögliche Risikofaktoren für posttransplantäre Rezidiv im Fokus der Analyse standen. Zusätzlich wurde die Lokalisation des Rezidivs in der Untersuchung ausgewertet.

Die AFP-Werte wiesen eine ausgeprägt (rechts-)schiefe Verteilung auf und erfüllten daher die Normalverteilungsannahme angewandter Testverfahren nicht. Deshalb wurde zunächst mit den logarithmierten Maxima der Serum-AFP-Spiegel gearbeitet. Durch das Logarithmieren wurde die Verteilungsschiefe der AFP-Werte reduziert und damit die Voraussetzungen für die statistischen Analysen geschaffen. Die Berechnung der Log-AFP-Serummittelwerte erfolgte, indem die logarithmierten Konzentrationsmaxima der Patienten jeweils gemittelt wurden.

Diese Arbeit untersuchte durch univariate Analysen mögliche Parameter in der Zusammenschau. Ergebnisse früherer Studien wurden in Vergleich gestellt. Der Einfluss von potentiellen Variablen auf das AFP wurde bisher zumeist nur vereinzelt betrachtet (Kasahara et al. 1993; Wang et al. 2005; Carr et al. 2007; Kohla et al. 2015; zusammenhängende Untersuchungen finden sich z. B. bei Tangkijvanich et al. 2000; Peng et al. 2004; Liu et al. 2013).

3.3.1 Geschlechtszugehörigkeit

Unter Patienten männlichen Geschlechts lag das AFP präoperativ im Mittel bei 4,0 log- $\mu\text{g/l}$. Die AFP-Konzentration bei Patienten weiblichen Geschlechts betrug vor der LTx durchschnittlich 5,1 log- $\mu\text{g/l}$. Gemäß dem Zweistichproben-t-Test war die Höhe der Serum-AFP-Spiegel zwischen beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich ($n = 61$; $p = 0,3345$). Die AFP-Konzentration im Zeitraum vor der OP blieb von der Geschlechtszugehörigkeit unbeeinflusst.

Demgegenüber erwies sich die Geschlechtszugehörigkeit in früheren Studien als für die Höhe der AFP-Werte statistisch bedeutsam. Den Untersuchungen zufolge wiesen Patienten weiblichen Geschlechts präoperativ signifikant höhere Serum-AFP-Spiegel auf als Teilnehmer männlichen Geschlechts (Giannini et al. 2014; An et al. 2015).

3.3.2 Zirrhose-Ätiologie

Aus dem Kreis der HCC-Risikoerkrankungen wurde neben viralen Hepatitiden (HBV und HCV) ein chronischer Alkoholmissbrauch als potentielle Einflussgröße der Serum-AFP-Konzentration evaluiert. Wie bei der Untersuchung des Rezidivrisikos bereits begründet blieben HBV-HCV-Koinfektionen, Hämochromatose sowie Individuen mit Leberzirrhose kryptogener Genese in der Analyse unberücksichtigt (Kapitel 3.2.2, Seite 40).

In der Gruppe mit HBV lag das AFP vor der LTx bei durchschnittlich 6,4 log- μ g/l. Bei HCV ergab sich präoperativ ein mittlerer AFP-Wert von 4,1 log- μ g/l. Die prätransplantäre AFP-Konzentration unter Patienten mit schädigendem Alkoholabusus in der Anamnese betrug im Durchschnitt 3,7 log- μ g/l. Dem Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechend bestand zwischen den drei Risikogruppen prätransplantär kein signifikanter Unterschied in den AFP-Durchschnittskonzentrationen ($n = 46$; $p = 0,17897$).

Studien haben demonstriert, dass der präoperative Serum-AFP-Spiegel beim HBV-assoziierten HCC hochsignifikant höher ist als bei HCC-Erkrankungen anderer Ätiologie (Tangkijvanich et al. 2000; Peng et al. 2004; Chang et al. 2012; Liu et al. 2013). Im Kollektiv dieser Arbeit waren Patienten mit HBV-Infektion nur mit der Zahl 5 (7,9 %) vertreten. Potentiell signifikante Unterschiede zwischen den Risikoerkrankungen konnten sich nicht zeigen. Das beruhte vermutlich auf der Kollektivzusammensetzung. Die geringe Anzahl an Patienten mit HBV genügte nicht zum Aufweis der Signifikanz.

3.3.3 Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation

Bei neoadjuvanter TACE-Behandlung betrug die gemittelte AFP-Konzentration vor der LTx 4,7 log- μ g/l. Das AFP in der Gruppe ohne Bridging-Therapie lag präoperativ bei durchschnittlich 3,8 log- μ g/l. Laut dem Zweistichproben-t-Test unterschieden sich die mittleren Serum-AFP-Spiegel beider Patientengruppen prätransplantär nicht signifikant ($n = 61$; $p = 0,2352$).

Das vorliegende Resultat deckte sich hier nicht mit einer früheren Studie, wonach sich der Serum-AFP-Spiegel 4 Wochen nach TACE-Therapie signifikant reduziert zeigte (Kohla et al. 2015). Mit welchem zeitlichen Abstand AFP im Anschluss an TACE-Zyklen bestimmt wurde, blieb in der vorliegenden Analyse unberücksichtigt.

3.3.4 Tumorzahl

Unter Patienten mit solitärem Explantatrundherd lag die mittlere AFP-Konzentration präoperativ bei 3,3 log- $\mu\text{g/l}$. Der Serum-AFP-Spiegel in der Gruppe mit multiplen Tumorknoten im Explantat betrug vor der LTx durchschnittlich 4,8 log- $\mu\text{g/l}$. Im Zweistichproben-t-Test war multifokales Tumoraufreten gegenüber einem solitären Karzinombefund mit signifikant höheren AFP-Werten vor der LTx assoziiert ($n = 59$; $p = 0,03643$).

In früheren Studien wurde der Einfluss der Tumorzahl auf den Serum-AFP-Spiegel unterschiedlich evaluiert. Es wurde nachgewiesen, dass eine Zunahme an Tumorknoten (im Sinne einer positiven Korrelation) mit einem signifikanten Anstieg der AFP-Konzentration einhergeht (Yamamoto et al. 2009; Ilikhan et al. 2015). Fälle ohne Aufweis von Signifikanz zwischen der Tumorzahl und dem Serum-AFP-Spiegel wurden ebenfalls beschrieben (Liu et al. 2013).

3.3.5 Tumorgroße

Ein Tumormaximaldurchmesser ≥ 10 cm ist als unabhängiger Prädiktor für erhöhte AFP-Werte vor der LTx erfasst (Liu et al. 2013; Xu et al. 2014). In anderen Studien konnte positive Korrelation zwischen der Tumorgroße und dem Serum-AFP-Spiegel aufgezeigt werden (Kasahara et al. 1993; Wang et al. 2005; Ilikhan et al. 2015).

Das vorliegende Untersuchungsergebnis bestätigte den gegenwärtigen Wissensstand. Gemäß der nichtparametrischen Rangkorrelation nach Kendall korrelierte die Tumorgroße auch in dieser Studie positiv mit dem prätransplantären Serum-AFP-Spiegel ($n = 56$; $\text{tau} = 0,232$; $p = 0,01363$).

3.3.6 Lokalisation innerhalb der Lobi

Bei HCC im linken Lobus lag die prätransplantäre AFP-Konzentration im Mittel bei 4,1 log- $\mu\text{g/l}$. Unter Patienten mit Tumornachweis im rechten Leberlappen betrug die AFP-Durchschnittskonzentration vor der LTx 3,6 log- $\mu\text{g/l}$. Das AFP in der Gruppe mit HCC in beiden Leberlappen ergab sich präoperativ zu durchschnittlich 4,9 log- $\mu\text{g/l}$.

Zwischen den drei Patientengruppen bestand der einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechend kein signifikanter Unterschied in der Höhe der AFP-Mittelwerte ($n = 59$; $p = 0,2465913$).

An dieser Stelle steht die Studie im Gegensatz zu vorherigen Analyseergebnissen. Bilobäre Tumorausbreitung konnte als unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Serum-AFP-Spiegel eruiert werden (Tangkijvanich et al. 2000).

3.3.7 Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion

Mikroangiainvasion wurde als eine Einflussgröße für den präoperativen Serum-AFP-Spiegel identifiziert. Untersucht wurde, inwieweit anhand des prätransplantären AFP-Levels mikrovaskulärer Tumorgefäßeinbruch angezeigt wird (Hameed et al. 2014). Den Studien zufolge wiesen Patienten mit Mikroangiainvasion hochsignifikant höhere AFP-Werte auf als Patienten ohne Tumorgefäßeinbruch (Yamamoto et al. 2009; Liu et al. 2013; Giannini et al. 2014).

Das Ergebnis dieser Arbeit steht hierzu in Einklang. Patienten in deren Explantat mikroskopische Angiainvasion detektiert wurde, wiesen einen mittleren Serum-AFP-Spiegel von 6,1 log- $\mu\text{g/l}$ auf. In der Gruppe ohne Tumorgefäßeinbruch ergab sich für das präoperativ bestimmte AFP ein Konzentrationsspiegel von durchschnittlich 3,5 log- $\mu\text{g/l}$. Dem Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests nach war Tumormikrogefäßeinbruch gegenüber Fällen mit diesbezüglich negativem Befund mit signifikant höheren prätransplantären AFP-Levels assoziiert ($n = 59$; $p = 0,002311$).

3.3.8 Grading

Eine schlechte Differenzierungsstufe der Tumorzellen, d. h. das Stadium G3 wird als (unabhängiger) Prädiktor für erhöhte AFP-Werte vor der OP benannt (Yamamoto et al. 2009; Liu et al. 2013). Es wurde dargelegt, dass eine Entdifferenzierung der Tumorzellen, deren AFP-Sekretionspotential steigert (Liu et al. 2013).

Unter Patienten mit HCC im Stadium G1 lag die mittlere AFP-Konzentration bei 2,0 log- $\mu\text{g/l}$. In der Gruppe mit HCC im Grading G2 betrug das AFP im Durchschnitt 4,5 log- $\mu\text{g/l}$.¹⁴ Im Stadium G3 ergab sich der mittlere Serum-AFP-Spiegel zu 4,8 log- $\mu\text{g/l}$. Die AFP-Durchschnittskonzentrationen vor der LTx waren dem Resultat der einfaktoriellen Varianzanalyse nach zwischen den drei Differenzierungsstufen tendenziell unterschiedlich ($n = 59$; $p = 0,07942562$).

3.3.9 UICC-Stadien

Im UICC-Stadium I lag das AFP vor der LTx im Mittel bei 2,2 log- $\mu\text{g/l}$. Der durchschnittliche Serum-AFP-Spiegel im Stadium II ergab sich präoperativ zu 4 log- $\mu\text{g/l}$. In der Gruppe mit dem Stadium III betrug die gemittelte AFP-Konzentration vor der OP 5,8 log- $\mu\text{g/l}$. Bei der Analyse wurden die Stadien IIIa, IIIb und IIIc als Stadium III zusammengefasst. Die Stadien IVa und IVb lagen insgesamt (nur) mit der Zahl 4 vor und waren wegen zu geringer Repräsentanz als potentielle Einflussgrößen nicht analysierbar. Der

einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechend bestand zwischen den UICC-Stadien ein hochsignifikanter Unterschied in der Höhe der Serum-AFP-Mittelwerte ($n = 55$; $p = 0,00008836435$).

In einer früheren Studie lag im Hinblick auf den Serum-AFP-Spiegel dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den UICC-Stadien vor (Liu et al. 2013).

3.3.10 Mailand-Kriterien

Unter Patienten mit LTx außerhalb der Mailand-Kriterien lag das AFP präoperativ bei durchschnittlich $4,9 \log\text{-}\mu\text{g/l}$. Die AFP-Durchschnittskonzentration bei OP innerhalb der Mailand-Kriterien ergab sich vor der LTx zu $3,1 \log\text{-}\mu\text{g/l}$.

Gemäß dem Zweistichproben-t-Test war der AFP-Serummittelwert in der Gruppe mit OP im progredienten Erkrankungsstadium signifikant höher als bei LTx unter Einhaltung der Mailand-Kriterien ($n = 59$; $p = 0,009032$). Die Einhaltung der Mailand-Kriterien ergab sich also als negativer Einflussfaktor für die Höhe der AFP-Werte aus dem Zeitraum vor der LTx.

3.3.11 Rezidivlokalisierung

Individuen mit ausschließlich intrahepatischer Rekurrenz wiesen prätransplantär eine AFP-Durchschnittskonzentration von $7,0 \log\text{-}\mu\text{g/l}$ auf. Unter Patienten, bei denen ausschließlich extrahepatisch Relaps diagnostiziert wurde, betrug der AFP-Mittellevel vor der LTx $6,0 \log\text{-}\mu\text{g/l}$. In der Gruppe mit intra- und extrahepatischem Tumorzurücktreten lag der präoperative Serum-AFP-Spiegel bei durchschnittlich $5,7 \log\text{-}\mu\text{g/l}$. Dem Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse nach war in Abhängigkeit vom Rezidivort kein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den prätransplantären AFP-Mittelwerten feststellbar ($n = 23$; $p = 0,7689337$).

Tabelle 8: Potentielle Einflussfaktoren auf den Serum-AFP-Spiegel vor LTx

Risikofaktor	mttl. AFP prä LTx [log-µg/l]	p-Wert	Testverfahren (univariat)
Geschlecht ♂ (n = 51) / ♀ (n = 10)	4,0 / 5,1	> 0,05	Zweistichproben-t-Test
Zirrhose-Ätiologie		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
HBV (n = 5)	6,4		
HCV (n = 19)	4,1		
Alkohol (n = 21)	3,7		
TACE		> 0,05	Zweistichproben-t-Test
nein (n = 34) / ja (n = 27)	3,8 / 4,7		
Tumorzahl		< 0,05	Zweistichproben-t-Test
1 (n = 21) / ≥ 2 (n = 38)	3,3 / 4,8		
Tumorgröße (n = 56)	NA	< 0,05	Rangkorrelation nach Kendall
Lokalisation innerhalb der Lobi		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
linker LL (n = 10)	4,1		
rechter LL (n = 24)	3,6		
bilobär (n = 25)	4,9		
MVI		< 0,05	Zweistichproben-t-Test
nein (n = 43) / ja (n = 16)	3,5 / 6,1		
Grading		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
G1 (n = 7)	2,0		
G2 (n = 50)	4,5		
G3 (n = 4)	4,8		
UICC-Stadien		< 0,0001	einfaktorische Varianzanalyse
I (n = 18)	2,2		
II (n = 17)	4,0		
III (n = 20)	5,7		
Mailand-Kriterien		< 0,05	Zweistichproben-t-Test
außerhalb (n = 37)	4,9		
innerhalb (n = 22)	3,1		
Rezidivlokalisierung		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
intrahepatisch (n = 5)	7,0		
extrahepatisch (n = 9)	6,0		
intra- u. extrahepatisch (n = 9)	5,7		

mttl.: mittleres, ♂: Männer, ♀: Frauen, n: Patientenzahl, TACE: transarterielle Chemoembolisation, NA: nicht verfügbar, LL: Leberlappen, MVI: mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion, u.: und

3.4 Einflussfaktoren auf die Höhe des Serum-AFP-Spiegels nach LTx

Der folgende Analyseschritt diente dazu, mögliche Parameter mit Einfluss auf die Höhe der posttransplantär gemessenen AFP-Konzentration in univariater Form zu erfassen (Tabelle 9, Seite 53). Als zu untersuchende Variablen wurden die schon vorgestellten Parameter gewählt, die zuvor als potentielle Einflussfaktoren für erhöhte AFP-Werte vor der LTx im Mittelpunkt der Untersuchung standen (Kapitel 3.3, Seite 45 ff.). Die Verarbeitung der AFP-Mittelwerte erfolgte aufgrund schiefer Verteilung weiterhin in logarithmierter Form. Das Ergebnis einer vorangegangenen Studie wurde in diesem Kontext in Vergleich gestellt (Chang et al. 2012).

3.4.1 Geschlechtszugehörigkeit

Der Geschlechtszugehörigkeit wurde kein signifikanter Einfluss auf die Höhe des posttransplantär gemessenen Serum-AFP-Spiegels nachgewiesen (Chang et al. 2012).

Das vorliegende Analyseergebnis deckt sich mit diesem Wissensstand. Unter Patienten männlichen Geschlechts lag die mittlere AFP-Konzentration postoperativ bei 2,5 log- $\mu\text{g/l}$. Das AFP bei Patienten weiblichen Geschlechts ergab sich zu durchschnittlich 4,3 log- $\mu\text{g/l}$. Gemäß dem Zweistichproben-t-Test bestand zwischen beiden Geschlechtsgruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der postoperativen AFP-Mittelwerte ($n = 63$; $p = 0,1979$).

3.4.2 Zirrhose-Ätiologie

Der aufgegriffenen Studie zufolge waren weder virale Hepatitiden (HBV, HCV) noch ein schädigender Alkoholabusus für den Serum-AFP-Spiegel nach der LTx statistisch bedeutsam (Chang et al. 2012).

Bei dieser Arbeit ergab sich für HBV-Patienten nach der OP ein AFP-Mittelwert von 4,8 log- $\mu\text{g/l}$. Bei HCV lag das AFP nach der LTx bei durchschnittlich 3,3 log- $\mu\text{g/l}$. Die posttransplantäre AFP-Konzentration in der Gruppe mit Alkoholabusus betrug gemittelt 2,3 log- $\mu\text{g/l}$. In der einfaktoriellen Varianzanalyse waren die Mittelwertunterschiede in der AFP-Konzentration zwischen den drei Risikogruppen nicht signifikant ($n = 63$; $p = 0,2563468$).

3.4.3 Bridging mittels transarterieller Chemoembolisation

Für Patienten mit positiver TACE-Anamnese ergab sich die AFP-Konzentration postoperativ im Mittel zu 3,0 log- $\mu\text{g/l}$. In der Gruppe ohne Bridging-Therapie betrug das AFP

nach der LTx durchschnittlich 2,5 log- μ g/l. Dem Ergebnis im Zweistichproben-t-Test entsprechend unterschieden sich die mittleren AFP-Level beider Patientengruppen nicht signifikant (n = 63; p = 0,5129).

3.4.4 Tumorzahl

Bei solitärem HCC-Befund lag die mittlere AFP-Konzentration nach der OP bei 2,3 log- μ g/l. Unter Patienten mit multiplen Rundherden im Explantat betrug das AFP posttransplantär durchschnittlich 3,1 log- μ g/l. Die Mittelwertunterschiede in der AFP-Konzentration beider Patientengruppen waren gemäß dem Zweistichproben-t-Test nicht signifikant (n = 63; p = 0,2299).

3.4.5 Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde als signifikante Einflussvariable für den postoperativen Serum-AFP-Spiegel identifiziert. Laut der zum Vergleich herangezogenen Studie wiesen Patienten mit HCC ≥ 5 cm nach der LTx signifikant höhere Serum-AFP-Spiegel auf als Teilnehmer mit kleinerem Tumormaximaldurchmesser (Chang et al. 2012).

Das Ergebnis dieser Untersuchung steht hierzu in Einklang. Entsprechend der nicht-parametrischen Rangkorrelation nach Kendall zeigte sich die Tumorgröße mit der posttransplantären AFP-Konzentration tendenziell positiv korreliert (n = 58; tau = 0,168; p = 0,07363).

3.4.6 Lokalisation innerhalb der Lobi

Bei HCC im linken Lobus lag die AFP-Konzentration postoperativ bei durchschnittlich 2,6 log- μ g/l. Tumornachweis im rechten Leberlappen ging mit einem mittleren AFP-Level von 2,5 log- μ g/l nach der LTx einher. Der durchschnittliche Serum-AFP-Spiegel von Patienten mit bilobärem HCC ergab posttransplantär 3,2 log- μ g/l. Die Konzentrationsunterschiede in den AFP-Mittlerwerten der drei Patientengruppen erwiesen sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse als statistisch nicht signifikant (n = 61; p = 0,6930309).

3.4.7 Mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion

Patienten mit mikroskopischer Angioinvasion wiesen nach der OP einen mittleren Serum-AFP-Spiegel von 4,6 log- μ g/l auf. Unter Teilnehmern ohne Tumormikrogefäßeinbruch lag das AFP bei durchschnittlich 2,2 log- μ g/l. Laut dem Zweistichproben-t-Test war Mikroangioinvasion im Vergleich zu Fällen mit diesbezüglich negativem Befund mit signifikant

höheren Serum-AFP-Durchschnittskonzentrationen nach der LTx assoziiert (n = 60; p = 0,03399).

Tabelle 9: Potentielle Einflussfaktoren auf den Serum-AFP-Spiegel nach LTx

Risikofaktor	mttl. AFP post LTx [log-µg/l]	p-Wert	Testverfahren (univariat)
Geschlecht ♂ (n = 53) / ♀ (n = 10)	2,5 / 4,3	> 0,05	Zweistichproben-t-Test
Zirrhose-Ätiologie		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
HBV (n = 5)	4,8		
HCV (n = 20)	3,3		
Alkohol (n = 21)	2,3		
TACE		> 0,05	Zweistichproben-t-Test
nein (n = 35) / ja (n = 28)	2,5 / 3,0		
Tumorzahl		> 0,05	Zweistichproben-t-Test
1 (n = 23) / ≥ 2 (n = 38)	2,3 / 3,1		
Tumorgroße (n = 58)	NA	< 0,05	Rangkorrelation nach Kendall
Lokalisation innerhalb der Lobi		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
linker LL (n = 10)	2,6		
rechter LL (n = 26)	2,5		
bilobär (n = 25)	3,2		
MVI		< 0,05	Zweistichproben-t-Test
nein (n = 45) / ja (n = 16)	2,2 / 4,6		
Grading		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
G1 (n = 7)	1,3		
G2 (n = 50)	3,1		
G3 (n = 4)	2,3		
UICC-Stadien		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
I (n = 19)	1,6		
II (n = 17)	2,4		
III (n = 21)	3,5		
Mailand-Kriterien		> 0,05	Zweistichproben-t-Test
außerhalb (n = 37)	3,3		
innerhalb (n = 24)	2,1		
Rezidivlokalisierung		> 0,05	einfaktorische Varianzanalyse
intrahepatisch (n = 5)	4,0		
extrahepatisch (n = 9)	5,4		
intra- u. extrahepatisch (n = 9)	5,4		

mttl.: mittleres, ♂: Männer, ♀: Frauen, n: Patientenzahl, TACE: transarterielle Chemoembolisation,

NA: nicht verfügbar, LL: Leberlappen, MVI: mikrovaskuläre Tumorgefäßinvasion, u.: und

3.4.8 Grading

Der AFP-Level im Stadium G1 lag gemittelt bei 1,3 log- μ g/l. In der Gruppe mit HCC der Differenzierungsstufe G2 betrug die AFP-Konzentration durchschnittlich 3,1 log- μ g/l.¹⁴ Patienten mit HCC im Stadium G3 wiesen postoperativ einen AFP-Mittelwert von 2,3 log- μ g/l auf. Zwischen den drei Differenzierungsstufen bestand der einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechend kein signifikanter Unterschied in der Höhe der mittleren Serum-AFP-Spiegel nach der LTx (n = 63; p = 0,3408624).

3.4.9 UICC-Stadien

Im UICC-Stadium I lag das AFP nach der OP bei durchschnittlich 1,6 log- μ g/l. Der mittlere Serum-AFP-Spiegel im Stadium II ergab sich postoperativ zu 2,4 log- μ g/l. In der Gruppe mit dem Stadium III betrug die AFP-Konzentration nach der LTx im Mittel 3,5 log- μ g/l. Für die Analyse wurden die Stadien IIIa, IIIb und IIIc wiederum als Stadium III zusammengefasst. Die Stadien IVa und IVb blieben wegen zu geringer Repräsentanz weiterhin unberücksichtigt (Kapitel 3.3.9, Seite 48). Anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse waren die UICC-Stadien in der Höhe der AFP-Mittelwerte tendenziell verschieden (n = 57; p = 0,07603709).

3.4.10 Mailand-Kriterien

Bei LTx außerhalb der Mailand-Kriterien lag das AFP postoperativ bei durchschnittlich 3,3 log- μ g/l. Die mittlere AFP-Konzentration nach OP innerhalb der Mailand-Kriterien ergab sich posttransplantär zu 2,1 log- μ g/l. Gemäß dem Zweistichproben-t-Test waren die durchschnittlichen Serum-AFP-Spiegel beider Patientengruppen posttransplantär nicht signifikant verschieden (n = 61; p = 0,1252).

3.4.11 Rezidivlokalisierung

Unter Patienten mit ausschließlich intrahepatischer Rekurrenz lag die postoperative AFP-Durchschnittskonzentration bei 4,0 log- μ g/l. Teilnehmer, bei denen ausschließlich extrahepatisch Relaps diagnostiziert wurde, wiesen nach der LTx einen mittleren AFP-Spiegel von 5,4 log- μ g/l auf. In der Gruppe mit intra- und extrahepatischen Rezidivherden betrug der AFP-Mittelwert posttransplantär ebenfalls 5,4 log- μ g/l. Der einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechend war in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs kein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den posttransplantären AFP-Mittelwerten feststellbar (n = 23; p = 0,7880405).

3.5 AFP als Risikofaktor posttransplantärer Rezidiverkrankungen

Zur Evaluation von AFP als Risikofaktor für posttransplantäre Rekurrenz wurden vor und nach LTx gemessene Serum-AFP-Spiegel im Zuge von Kohärenzanalysen separat untersucht. Hierbei erfolgte die Untersuchung der AFP-Mittelwerte aufgrund schiefer Verteilung weiterhin in logarithmierter Form. Als Ergebnis konnte den beiden Variablen univariat signifikanter Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit nachgewiesen werden. Multivariat wurde geprüft, inwieweit prä- und posttransplantäre AFP-Serumwerte bei Hinzunahme weiterer relevanter Risikovariablen als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv erkannt werden konnten (Tabelle 10).

In früheren Studien wurde der prätransplantäre Serum-AFP-Spiegel als Prognosefaktor für Tumorwiederauftreten (insbesondere) retrospektiv untersucht (Hakeem et al. 2012; Meta-studie).¹⁵ Den statistischen Zusammenhang zwischen posttransplantären AFP-Serumwerten und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines HCC-Rezidivs betreffend wurden soweit ersichtlich nur vereinzelt Untersuchungen durchgeführt (Xu et al. 2009; Chang et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie werden zu den aufgefundenen Literaturdaten vergleichend ausgewertet.

Tabelle 10: AFP-Serummittelwerte in uni- und multivariaten Analysen

	univariate Coxregressionen			multivariate Coxregressionen ¹		
	HR	95%-CI	p-Wert	HR	95%-CI	p-Wert
AFP prä LTx ²	1,325	1,174 - 1,494	< 0,0001	1,155	1,004 - 1,327	< 0,05
AFP post LTx ³	1,335	1,194 - 1,492	< 0,0001	1,184	1,031 - 1,361	< 0,05

HR: Hazard Ratio, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall

¹ Prädiktoren der multivariaten Analysen: Serum-AFP-Spiegel vor bzw. nach LTx, Tumorzahl, Tumorgröße, Lokalisation innerhalb der Lobi, Mikrotumorgefäßeinbruch, Mailand-Kriterien

² Patientenzahl prä: 61 (univariat), 56 (multivariat)

³ Patientenzahl post: 63 (univariat), 58 (multivariat)

¹⁵ Die zitierte Metastudie basierte auf den Ergebnissen von 13 retrospektiven Kohortenstudien und schloss 12159 Patienten ein (Hakeem et al. 2012).

3.5.1 Serum-AFP-Spiegel vor der LTx in univariater Analyse

Bisherige Studien ordneten den Serum-AFP-Spiegel vor der LTx als relevanten Risikofaktor für die Manifestation einer posttransplantären Rezidivkrankung ein (Hakeem et al. 2012; Metastudie).¹⁵

Das vorliegende Ergebnis steht zu den bisherigen Studien im Einklang. Unter Patienten ohne Relaps belief sich die AFP-Durchschnittskonzentration prätransplantär auf 3,1 log- $\mu\text{g/l}$. Der AFP-Level in der Rezidivgruppe betrug vor der OP im Mittel 6,1 log- $\mu\text{g/l}$. Dem Ergebnis der univariaten Cox-Regressionsanalyse entsprechend hatte die Höhe des prätransplantären AFP-Serumwerts in dieser Studie ebenfalls hochsignifikant Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für postoperatives Tumorwiederauftreten ($n = 61$; $p = 0,00000499$). Die Hazard Ratio lag bei 1,325 (95%-Konfidenzintervall: 1,174 - 1,494). Der Anstieg des AFP-Serummittelwerts um 1 log- $\mu\text{g/l}$ führte also zu einer Zunahme des Rezidivrisikos von 32 %.

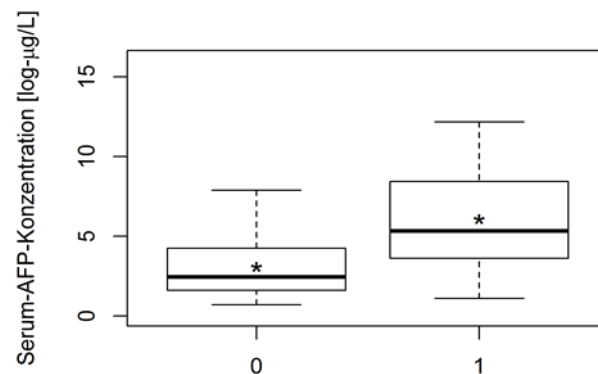


Abbildung 6: AFP-Werte vor LTx in Abhängigkeit vom Rezidivauftritt

Der rechts dargestellte Boxplot 1 bildet die Verteilung der log-Serum-AFP-Spiegel in der Rezidivgruppe ab. Boxplot 0 illustriert die Verteilung der log-AFP-Werte unter Patienten ohne Rezidivauffälligkeiten. Die Mittelwerte sind durch Sternchen (*) symbolisiert.¹⁶

3.5.2 Serum-AFP-Spiegel nach der LTx in univariater Analyse

In einer Untersuchung von 64 leberteilresezierten und 8 lebertransplantierten HCC-Patienten wurde demonstriert, dass der postoperative Serum-AFP-Spiegel von Rezidivpatienten im Median signifikant höher war als unter Teilnehmern ohne Tumorrückfall (Chang et al. 2012). Eine andere Studie mit 97 Patienten konnte erhöhtes Rezidivrisiko nachweisen, sofern der posttransplantäre AFP-Level innerhalb von 2 Monaten nach der LTx einen Cutoff von ≤ 20 ng/ml nicht unterschritt (Xu et al. 2009). Laut einer dritten Studie, zu

¹⁶ Die dicke schwarze Linie stellt den Median dar. Der untere Teil der Box ist das 25%-Quantil bzw. das 1. Quartil, d. h. 25 % aller beobachteten Werte sind gleich oder kleiner dieser Linie. Der obere Teil der Box ist das 75%-Quantil bzw. das 3. Quartil. Der untere Whisker ist: 1. Quartil - 1.5 x IQR. Der obere Whisker ist: 3. Quartil + 1.5 x IQR. IQR ist der Interquartilsabstand (also: 3. Quartil - 1. Quartil). Die Whisker gehen dabei nie weiter als der größte bzw. kleinste beobachtete Wert.

deren Kollektiv 165 leberteilresezierte Patienten zählten, stellte ein postoperativer Serum-AFP-Spiegel ≥ 10 ng/ml einen (unabhängigen) Risikofaktor für Rezurrenz dar (Nobuoka et al. 2010).

Vorliegend betrug der AFP-Wert unter Teilnehmern ohne Relaps im Zeitraum nach der LTx durchschnittlich 1,4 log- μ g/l. Die Gruppe mit positiver Rezidivdiagnose wies postoperativ eine mittlere AFP-Konzentration von 5,1 log- μ g/l auf. Anhand der univariaten Cox-Regressionsanalyse übte die Höhe des posttransplantären AFP-Konzentrationsspiegels hochsignifikant Einfluss auf das Relapsrisiko aus ($n = 63$; $p = 0,000000375$). Die Hazard Ratio lag bei 1,335 (95%-Konfidenzintervall: 1,194 - 1,492). Der Anstieg des AFP-Serummittelwerts um 1 log- μ g/l ging also mit einer Zunahme der Rezidivwahrscheinlichkeit von 33 % einher.

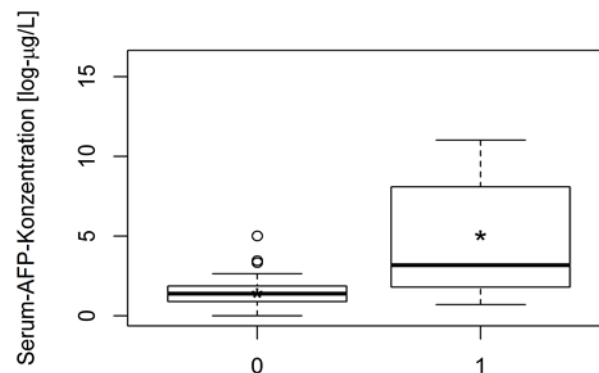


Abbildung 7: AFP-Werte nach LTx in Abhängigkeit vom Rezidivauftritt

Der rechts dargestellte Boxplot 1 bildet die Verteilung der posttransplantären log-Serum-AFP-Spiegel in der Rezidivgruppe ab. Boxplot 0 illustriert die Verteilung der log-AFP-Werte unter Patienten ohne Rezidivauffälligkeiten. Die log-AFP-Mittelwerte sind durch Sternchen (*) symbolisiert. Ausreißer werden als Kreis (o) dargestellt.¹⁶

3.5.3 Serum-AFP-Spiegel vor und nach der LTx in multivariaten Analysen

Die Serum-AFP-Spiegel vor und nach LTx wurden in separaten Cox-Regressionsanalysen multivariat auf einen Informationsmehrwert hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für Rezurrenz untersucht. Dabei ging es darum, zu überprüfen, ob die Aussage zur Wahrscheinlichkeit für Rezurrenz sich von einer anderen Variable herleitet oder ob der Serum-AFP-Spiegel als unabhängiger Risikofaktor in Frage kommt. Prädiktoren der ersten Analyse waren neben prätransplantären AFP-Werten alle Variablen, denen in dem hier untersuchten Kollektiv univariat statistisch signifikanter Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden konnte (Kapitel 3.2, Seite 40 ff.). Einbezogen wurden die Parameter Tumorzahl, Tumorgöße, Lokalisation innerhalb der Lobi, Mikrotumorgefäßinvasion, sowie die Mailand-Kriterien. Bisherigen Studien entsprechend

(Hakeem et al. 2012; Metastudie) zeigte sich die prätransplantäre AFP-Konzentration in der Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidiv-erkrankung [n = 56; Hazard Ratio = 1,239 (95%-Konfidenzintervall: 1,075 - 1,427); p = 0,00306].¹⁷

In der zweiten Cox-Regressionsanalyse wurden die vor LTx gemessenen AFP-Serumwerte durch die nach LTx gemessenen AFP-Werte ersetzt. Alle weiteren Variablen blieben identisch zur vorherigen Analyse. Der Serum-AFP-Spiegel im Zeitraum nach der LTx konnte hier ebenso als unabhängiger Prädiktor posttransplantärer Rekurrenz multivariat verifiziert werden [n = 58; Hazard Ratio = 1,235 (95%-Konfidenzintervall: 1,079 - 1,415); p = 0,00227].¹⁷

¹⁷ In den Analysen wurden nur Patienten berücksichtigt, für die über die AFP-Werte hinaus auch die Werte zu den weiteren untersuchten Prädiktoren vorlagen. Die Daten von 5 Patienten wurden daher in den Analysen nicht berücksichtigt. Das Kollektiv verringerte sich prätransplantär auf 56 und posttransplantär auf 58 Individuen.

3.6 Evaluierung von AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose

Da die AFP-Werte prä- und posttransplantär nicht vollkommen durch andere Parameter erklärt wurden und sich auch beide AFP-Variablen als unabhängige Risikofaktoren erwiesen, erfolgte eine statistische Güteprüfung.¹⁸ Ziel war es, die Aussagekraft von AFP als diagnostisches Instrumentarium zur Rezidivprognose nach der Transplantationstherapie zu prüfen. Vor und nach der LTx gemessene AFP-Serumwerte wurden separat evaluiert. Im Rahmen der Wertigkeitsprüfung wurden ROC-Analysen vorgenommen. Die Analysen wurden prä- und posttransplantär mit einem Abstand von 1, 3 und 5 Jahren nach der LTx durchgeführt. Bei jeder ROC-Analyse wurden für alle möglichen AFP-Cutpoints jeweils die Sensitivität und Spezifität berechnet. Hierzu wurden die maximal gemessenen AFP-Werte eines jeden Patienten herangezogen, die für den 1-, 3- oder 5-Jahres-Zeitraum vorlagen. AFP-Maximal-Level, die den jeweils untersuchten Cutpoint erreichten oder überschritten, wurden als pathologisch erhöht und damit rezidivverdächtig gewertet. AFP-Maximalwerte geringer als der Cutoff wurden als unverdächtig bzw. rezidivfrei eingeordnet. Dementsprechend wurden Patienten mit einem maximalen AFP-Wert auf oder oberhalb des untersuchten Cutpoints als Rezidiv-positiv eingestuft. Bei Maximalwerten unter dem Cutpoint wurden die Patienten als rezidivfrei angesehen. Anschließend wurde die so erstellte Prognose über den Rezidivverdacht oder Rezidivfreiheit mit dem sogenannten Goldstandard, also der patientenbezogenen Information über den realen HCC-Rezidiv-Erkrankungsstatus in Vergleich gestellt. Die Gegenüberstellung ermöglichte die Differenzierung zwischen Patienten, die anhand des jeweils untersuchten Cutpoints zutreffend als Rezidiv-positiv (= richtig positiv) oder zutreffend als Rezidiv-negativ (= richtig negativ) eingestuft wurden und Patienten, die unzutreffend als Rezidiv-positiv (= falsch positiv) oder unzutreffend als Rezidiv-negativ (= falsch negativ) eingeordnet wurden. Mithilfe dieser Unterscheidung wurden dann für alle möglichen Cutpoints die Werte für Sensitivität und Spezifität ermittelt.¹⁹

Für die Erstellung der ROC-Kurve wurden die Wertepaare aus Sensitivität (x-Achse) und Spezifität (y-Achse) der untersuchten AFP-Cutpoints in einem Diagramm gegeneinander abgetragen und miteinander verbunden (ROC-Linie) (Fawcett 2006). Die Fläche unter der

¹⁸ In der statistischen Analyse war für einzelne Variablen anhand der p-Werte signifikanter Zusammenhang nachweisbar, allerdings erklärte keine Variable die AFP-Werte prä- und posttransplantär vollkommen.

¹⁹ Sensitivität (SEN) und Spezifität (SPE) wurden anhand der nachfolgenden Formeln berechnet:
$$\text{SEN} = \frac{\text{Anzahl richtig Positiver}}{\text{Anzahl richtig Positiver} + \text{Anzahl falsch Negativer}}; \quad \text{SPE} = \frac{\text{Anzahl richtig Negativer}}{\text{Anzahl richtig Negativer} + \text{Anzahl falsch Positiver}} \quad (\text{Riddle und Stratford 1999}).$$

ROC-Kurve kennzeichnete den Grad der diagnostischen Genauigkeit.²⁰ Der optimale Schwellenwert wurde durch den Cut-off-Wert auf der ROC-Kurve bestimmt, der die Sensitivität und Spezifität simultan maximierte (Gallop et al. 2003). Mithilfe dieses Schwellenwertes konnte eine anwendungsunabhängige Balance zwischen Sensitivität und Spezifität gewährleistet werden. Dadurch wurde sichergestellt, dass kein Cutpoint existierte, der den Wert für Sensitivität oder Spezifität weiter erhöhte, ohne den Wert des jeweils anderen Gütemaßes zu verringern. Würde anwendungsabhängig ein höherer Sensitivitäts- oder Spezifitätswert gesucht, könnte dieser durch einen anderen Cutpoint erzielt werden. Das jeweils andere Gütemaß würde durch einen solchen Cutoff allerdings in seiner diagnostischen Genauigkeit reduziert werden. Es bestünde somit keine anwendungsunabhängige Balance.

Zur Validierung des ermittelten optimalen Cutpoints wurden als weitere Gütemaße der positive und negative prädiktive Wert berechnet.²¹ Die erhobenen prädiktiven Werte erlangten ihre Geltung wegen der Beziehung zur Prävalenz nur für das untersuchte Kollektiv. Zur Präzisierung der Lageschätzung der 4 Gütemaße (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Werte) wurden jeweils die 95%-Konfidenzintervalle punktweise bestimmt.

Bei Erkrankungsbeginn und vor der Metastasierung erreicht die Sensitivität der gegenwärtig angewandten Tumormarker wie dem AFP bei der HCC-Detektion nur Werte zwischen ca. 10 % und 30 %. Für die klinische Praxis sollte ein zum Screening und für die Früherkennung zweckdienlicher Tumormarker bei einer Spezifität von 95 % eine Sensitivität von mindestens 50 % aufweisen. Im metastasierenden Spätstadium der Erkrankung werden Sensitivitätswerte von 70 % bis 90 % von einem optimalen Biomarker erwartet (Lamerz 1992). Bei den ROC-Analysen wurden deshalb zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit prä- und posttransplantär zusätzlich die Sensitivität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert bei einer anwendungsabhängigen Spezifität von ≥ 95 %

²⁰ Grundsätzlich weist ein Biomarker Trennschärfe auf, sofern sich die Fläche unter der ROC-Kurve signifikant von der Bezugsdiagonalen unterscheidet. Die Fläche unter der Kurve kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Je weiter sich die AUC dem Wert 1 annähert, umso genauer diskriminiert der geprüfte Marker zwischen Erkrankten (Rezidiv-Positiven) und Gesunden (Rezidiv-Negativen). Beträgt die AUC 0,5, weist der Biomarker keine Trennschärfe auf und liefert zufällige Testergebnisse (Fawcett 2006).

²¹ Positiver prädiktiver Wert (ppW) und negativer prädiktiver Wert (npW) wurden anhand nachfolgender Formeln berechnet:
$$\text{ppW} = \frac{\text{Anzahl richtig Positiver}}{(\text{Anzahl falsch Positiver} + \text{Anzahl richtig Positiver})}; \quad \text{npW} = \frac{\text{Anzahl richtig Negativer}}{(\text{Anzahl falsch Negativer} + \text{Anzahl richtig Negativer})}$$
(Riddle und Stratford 1999).

ermittelt.²² Der Wert für Spezifität wurde hierzu durch Verschiebung des AFP-Cutpoints jeweils auf ≥ 95 % eingestellt. Anhand des zugehörigen Cutoffs wurden dann die entsprechenden Werte für Sensitivität und die prädiktiven Werte berechnet.^{19, 21}

3.6.1 Optimale prätransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose

Der unter Kapitel 3.5 (Seite 55 f.) zitierten Metastudie nach wurden als (optimale) Cut-off-Werte für erhöhtes Rezidivrisiko nach der LTx prätransplantäre Serum-AFP-Spiegel zwischen ≥ 20 ng/ml (≥ 20 μ g/l) und ≥ 1000 ng/ml (≥ 1000 μ g/l) genannt, wobei in den Studien die Cutoffs deutlich differierten. Am häufigsten wurde eine prätransplantäre AFP-Konzentration ≥ 1000 ng/ml als Grenzwert angegeben (Hakeem et al. 2012; Metastudie).²³ Gütemaße zu den prätransplantären AFP-Schwellenwerten wurden soweit ersichtlich nur in einzelnen Studien bestimmt. In einer Untersuchung von 144 lebertransplantierten Patienten wies ein optimaler präoperativer AFP-Grenzlevel > 800 ng/ml (> 800 μ g/l) eine Sensitivität von 45 % auf. Die zugehörige Spezifität ergab 93 % (Fujiki et al. 2009). Laut einer anderen Untersuchung, deren Kollektiv 303 lebertransplantierte Patienten umfasste, ging ein AFP-Cutpoint ≥ 1000 ng/ml mit einer Sensitivität von 10,42 % und einer Spezifität von 87,06 % einher (Zou et al. 2008). Einer dritten Studie zufolge, die Daten zu 211 lebertransplantierten Patienten untersuchte, lag der Sensitivitätswert für einen Cutoff von > 1000 ng/ml bei 14 %. Der Wert für Spezifität betrug 96 % (Hameed et al. 2014).

Der in dieser Studie evaluierte 1-Jahres-Cutoff liegt innerhalb der oben aufgezeigten Bandbreite der Grenzwerte vorangegangener Untersuchungen (Tabelle 11, Seite 64).

3.6.1.1 Vorhersage des Rezidivauftritts 1 Jahr nach LTx

Vorliegend wurde anhand der ROC-Analyse eine Vorhersage zum Rezidivauftreten 1 Jahr nach der LTx erstellt. Für die Bewertung der Prognose zur Sensitivität und Spezifität war ein vollständiges 1-Jahres-Follow-Up notwendig. Voraussetzung für ein vollständiges Follow-Up war, dass patientenbezogen für den jeweils relevanten Auswertungszeitraum (1, 3 und 5 Jahre) neben mindestens einem Messwert der AFP-Konzentration die Information vorlag, ob in dem Auswertungszeitraum ein Rezidiv aufgetreten war. Dies war

²² Zur Festlegung der Spezifität auf genau 95 % waren nicht ausreichend Teilnehmer im Kollektiv. Je höher die Anzahl der rezidivfreien Personen im Kollektiv, desto genauer lässt sich die Spezifität einstellen. Bei den 19 rezidivfreien Teilnehmern der 3-Jahres-ROC-Analysen ließen sich bspw. nur 5%-Schritte vornehmen.

²³ Zu Sensitivitäts- und Spezifitätswerten wurden in der Metastudie keine Angaben gemacht (Hakeem et al. 2012).

bei 53 Patienten vorhanden. Der optimale AFP-Cut-off-Wert zur Prädiktion einer Rezidiv-erkrankung betrug 172 $\mu\text{g/l}$. Dieser Grenzwert wies mit einer Sensitivität von 79 % auf Rekurrenz hin. Er schloss Rezidiv-erkrankungen mit einer Spezifität von 85 % aus. Der berechnete positive prädiktive Wert ergab 65 %. Der negative prädiktive Wert erreichte 92 %. Die zugehörige AUC lag bei 0,830.

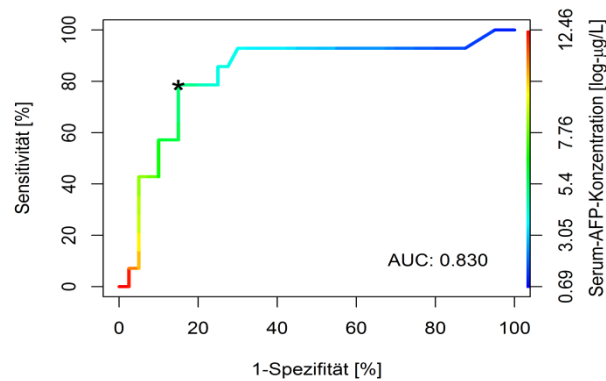


Abbildung 8: Prätransplantäre AFP-Cutpoints 1 Jahr nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen (*) symbolisiert.

3.6.1.2 Vorhersage des Rezidivauftritts 3 Jahre nach LTx

In der ROC-Analyse zur Vorhersage einer Rezidiv-erkrankung 3 Jahre nach der LTx sank der prätransplantäre AFP-Optimalschwellenwert auf 33 $\mu\text{g/l}$ ab. Anhand dieses Grenzwerts wurden Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität von 90 % zutreffend als Rezidiv-positiv und mit einer Spezifität von 82 % korrekt als rezidivfrei zugeordnet. Der positive prädiktive Wert lag bei 86 %. Der negative prädiktive Wert erzielte 88 %. Die AUC betrug hier 0,884. Für diese Untersuchung konnte auf ein vollständiges 3-Jahres-Follow-Up von 40 Patienten zurückgegriffen werden.

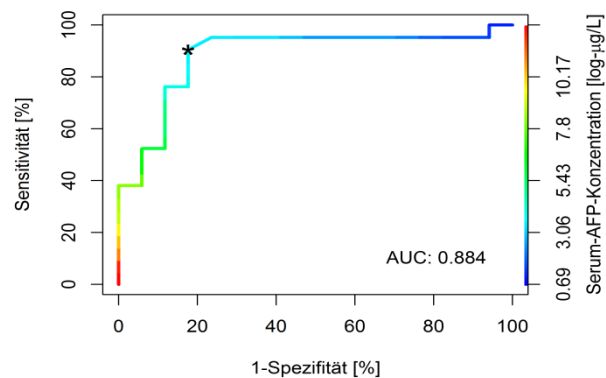


Abbildung 9: Prätransplantäre AFP-Cutpoints 3 Jahre nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen (*) symbolisiert.

²⁴ Zum Zweck der Darstellung sind die AFP-Cutpoints (nur) in den ROC-Grafiken in logarithmierter Form angegeben. Die Aufhebung der Logarithmierung erfolgt durch Anwendung der Exponentialfunktion (e^x). Beispiel: Für einen AFP-Cutpoint von 3 $\mu\text{g/l}$ gilt $\log(3 \mu\text{g/l}) \approx 1,098 \log-\mu\text{g/l}$ und $e^{1,098 \log-\mu\text{g/l}} \approx 3 \mu\text{g/l}$.

3.6.1.3 Vorhersage des Rezidivauftritts 5 Jahre nach LTx

Im Zuge der ROC-Analyse zur Vorhersage von Rekurrenz 5 Jahre nach der LTx wurde prätransplantär wiederum ein AFP-Cutoff von 33 µg/l ermittelt. Die zugehörige Sensitivität betrug 86 % bei einer Spezifität von 82 %. Der positive prädiktive Wert erreichte 90 %. Der negative prädiktive Wert ergab 75 %. Die resultierende AUC lag bei 0,849. Bei dieser Analyse lagen vollständige 5-Jahres-Follow-Ups zu 35 Patienten vor.

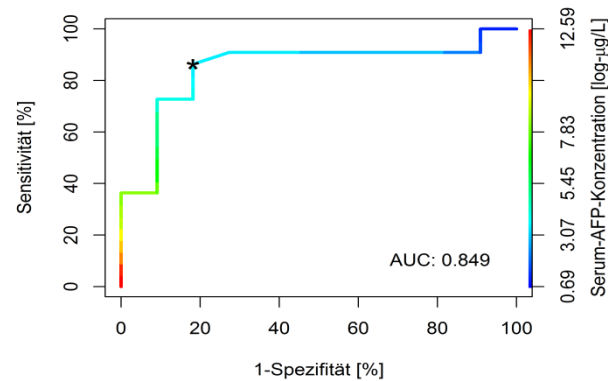


Abbildung 10: Prätransplantäre AFP-Cutpoints 5 Jahre nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen (*) symbolisiert.

3.6.1.4 Prätransplantäre Sensitivitätswerte bei einer Spezifität ≥ 95 %

Die anwendungshängigen Sensitivitätswerte bei Spezifität von ≥ 95 % wurden anhand der prätransplantären ROC-Kurven 1, 3 und 5 Jahren nach der LTx berechnet. Die ROC-Analyse zur Vorhersage eines Rezidivauftritts 1 Jahr nach der LTx ergab für eine Spezifität von 97 % eine Sensitivität von 0 %.²⁵ Bei der Analyse zur Detektion von Rekurrenz 3 Jahre nach der LTx war eine Spezifität von 100 % mit einem Sensitivitätswert von 38 % assoziiert. Die Analyse zur Rezidivprädiktion 5 Jahre nach LTx zeigte bei einer Spezifität von 100 % eine Sensitivität von 36 %.

Die entsprechenden prätransplantären AFP-Cutpoints sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte sind der Tabelle 11 und der Tabelle 12 (Seite 64) zu entnehmen.

²⁵ Bei einer festgelegten Spezifität von ≥ 95 % wurde kein AFP-Maximalwert als pathologisch erhöht gewertet und daher keinem Patienten eine positive Rezidivdiagnose gestellt. Der für die Spezifität resultierende Cut-off-Wert wurde von keinem vorhandenen AFP-Maximalwert erreicht (Tabelle 12, Seite 64).

Tabelle 11: Optimale prätransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose (ROC-Analysen 1, 3 und 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidivvorhersage	optimaler AFP-Cutpoint	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
1 Jahr nach LTx (n = 53)	172 µg/l	0,830 (0,691 - 0,969)	79 (49 - 95)	85 (70 - 94)	65 (38 - 86)	92 (78 - 98)
3 Jahre nach LTx (n = 40)	33 µg/l	0,884 (0,765 - 1,003)	90 (70 - 99)	82 (57 - 96)	86 (65 - 97)	88 (62 - 98)
5 Jahre nach LTx (n = 35)	33 µg/l	0,849 (0,701 - 0,997)	86 (65 - 97)	82 (48 - 98)	90 (70 - 99)	75 (43 - 95)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert, npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

Tabelle 12: Prätransplantäre AFP-Cutpoints bei Spezifität $\geq 95\%$ (ROC-Analysen zur Rezidivprognose 1, 3 und 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidivvorhersage	AFP-Cutpoint	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
1 Jahr nach LTx (n = 53)	191582 µg/l	0,830 (0,691 - 0,969)	0 (0 - 32) ²⁵	97 (87 - 100)	0 (0 - 99)	74 (60 - 85)
3 Jahre nach LTx (n = 40)	3568 µg/l	0,884 (0,765 - 1,003)	38 (18 - 62)	100 (73 - 100)	100 (52 - 100)	57 (37 - 75)
5 Jahre nach LTx (n = 35)	3568 µg/l	0,849 (0,701 - 0,997)	36 (17 - 59)	100 (62 - 100)	100 (52 - 100)	44 (24 - 65)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert, npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

3.6.2 Optimale posttransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose

Zum Rezidivnachweis anhand postoperativer AFP-Level sind soweit ersichtlich nur wenige Studien vorhanden. In der unter Kapitel 3.5.2 (Seite 56 f.) bereits erwähnten Untersuchung von 64 leberteilresezierten und 8 lebertransplantierten HCC-Patienten wurde als optimaler Grenzlevel zur Detektion von Rekurrenz ein postoperativer Serum-AFP-Wert von $\geq 5,45 \mu\text{g/l}$ genannt. Der Studie zufolge, lag der Sensitivitätswert für diesen Cutoff bei 84,4 %. Der Wert für Spezifität betrug 77,1 %. Der resultierende positive prädiktive Wert ergab 77,1 %. Der negative prädiktive Wert belief sich auf 84,4 % (Chang et al. 2012). Laut der ebenfalls unter Kapitel 3.5.2 angesprochenen Studie, zu deren Kollektiv allerdings ausschließlich leberteilresezierte Patienten zählten, zeigte ein postoperativer AFP-Cutpoint $\geq 10 \text{ ng/ml}$ ($\geq 10 \mu\text{g/l}$) mit einer Sensitivität von 55,3 % zutreffend Tumorrückfall an (Nobuoka et al. 2010).²⁶ Die evaluierten Gütemaßwerte und AFP-Cutpoints dieser beiden Studien stimmen weitgehend mit vorliegenden Analysen überein. Allerdings wurde dort lediglich ein postoperativer AFP-Cutpoint erarbeitet.

3.6.2.1 Vorhersage des Rezidivauftritts 1 Jahr nach LTx

Es wurde eine ROC-Analyse zur Vorhersage einer Rezidivkrankung 1 Jahr nach der LTx erstellt. Der optimale posttransplantäre AFP-Cut-off-Wert zur Detektion von Rekurrenz betrug hier $7 \mu\text{g/l}$. Anhand dieses Grenzwerts wurden Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität von 79 % zutreffend als Rezidiv-positiv und mit einer Spezifität von 82 % zutreffend als rezidivfrei eingestuft. Der positive prädiktive Wert ergab 61 %. Der negative prädiktive Wert erreichte 91 %. Die AUC lag bei 0,886. Das vollständige 1-Jahres-Follow-Up konstituierte sich aus 53 Patienten.

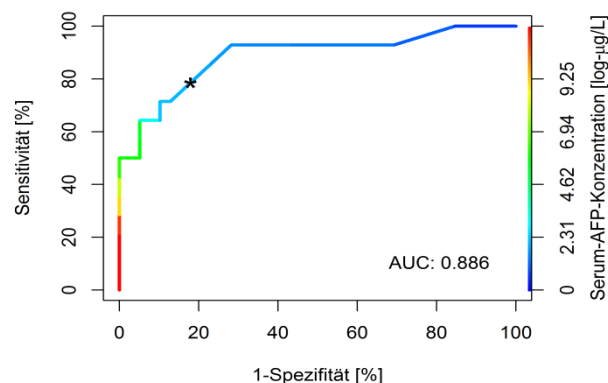


Abbildung 11: Posttransplantäre AFP-Cutpoints 1 Jahr nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen () symbolisiert.*

²⁶ Zu Spezifität, positivem prädiktivem Wert und negativem prädiktivem Wert am Cutoff 10 ng/ml wurden keine Angaben gemacht (Nobuoka et al. 2010).

3.6.2.2 Vorhersage des Rezidivauftritts 3 Jahre nach LTx

Anhand der ROC-Kurve zur Rezidivprognose 3 Jahre nach der LTx sank der AFP-Optimal-Cut-off-Level auf 6 $\mu\text{g/l}$ ab. Die zugehörige Sensitivität für den Nachweis eines Rezidivs betrug 81 % bei einer Spezifität von 79 %. Der positive prädiktive Wert erzielte 81 %. Der negative prädiktive Wert ergab 79 %. Die resultierende AUC lag bei 0,862. Für diese Untersuchung lagen vollständige 3-Jahres-Follow-Ups zu 40 Patienten vor.

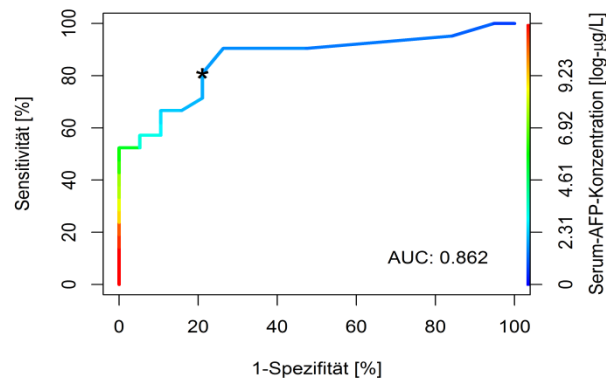


Abbildung 12: Posttransplantäre AFP-Cutpoints 3 Jahre nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen (*) symbolisiert.

3.6.2.3 Vorhersage des Rezidivauftritts 5 Jahre nach LTx

In der ROC-Analyse zur Vorhersage von Rekurrenz 5 Jahre nach der LTx wurde posttransplantär wiederum ein optimaler AFP-Cutoff von 6 $\mu\text{g/l}$ festgestellt. Mit diesem Grenzwert gingen eine Sensitivität von 77 % für den Rezidivaufweis sowie eine Spezifität von 69 % einher. Der positive prädiktive Wert betrug 81 %. Der negative prädiktive Wert ergab 64 %. Die AUC belief sich auf 0,813. Das vollständige 5-Jahres-Follow-Up dieser Analyse beruhte auf 35 Patienten.

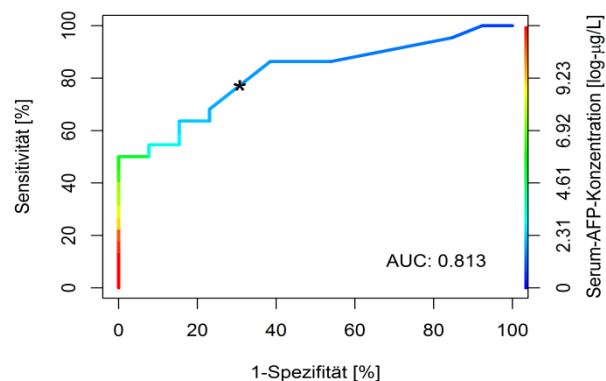


Abbildung 13: Posttransplantäre AFP-Cutpoints 5 Jahre nach LTx (ROC-Kurve)²⁴

Der optimale AFP-Cutpoint wird durch Sternchen (*) symbolisiert.

In der Tabelle 13 (Seite 68) sind die Analyseresultate zusammengefasst.

3.6.2.4 Posttransplantäre Sensitivitätswerte bei einer Spezifität ≥ 95 %

Es wurden die anwendungsabhängigen Sensitivitätswerte anhand der posttransplantären ROC-Kurven 1, 3 und 5 Jahren nach der LTx bei Spezifität von ≥ 95 % ermittelt. Die ROC-Analyse zur Rezidivprädiktion 1 Jahr nach der LTx ergab für eine Spezifität von 97 % eine Sensitivität von 50 %. Bei der Analyse zur Rezidivvorhersage 3 Jahre nach der LTx ging eine Spezifität von 100 % mit einem Sensitivitätswert von 52 % einher. Die Analyse zur Detektion von Rekurrenz 5 Jahre nach der LTx zeigte für eine Spezifität von 100 % eine Sensitivität von 50 %.

Tabelle 14 (Seite 68) beinhaltet die zugehörigen posttransplantären AFP-Cutoffs sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte.

Tabelle 13: Optimale posttransplantäre AFP-Cutpoints zur Rezidivprognose (ROC-Analysen 1, 3 und 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidivvorhersage	optimaler AFP-Cutpoint	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
1 Jahr nach LTx (n = 53)	7 µg/l	0,886 (0,771 - 1,002)	79 (49 - 95)	82 (66 - 92)	61 (36 - 83)	91 (77 - 98)
3 Jahre nach LTx (n = 40)	6 µg/l	0,862 (0,744 - 0,98)	81 (58 - 95)	79 (54 - 94)	81 (58 - 95)	79 (54 - 94)
5 Jahre nach LTx (n = 35)	6 µg/l	0,813 (0,672 - 0,954)	77 (55 - 92)	69 (39 - 91)	81 (58 - 95)	64 (35 - 87)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert, npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

Tabelle 14: Posttransplantäre AFP-Cutpoints bei Spezifität $\geq 95\%$ (ROC-Analysen zur Rezidivprognose 1, 3 und 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidivvorhersage	AFP-Cutpoint	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
1 Jahr nach LTx (n = 53)	354 µg/l	0,886 (0,771 - 1,002)	50 (23 - 77)	97 (87 - 100)	88 (47 - 100)	84 (71 - 94)
3 Jahre nach LTx (n = 40)	223 µg/l	0,862 (0,744 - 0,98)	52 (30 - 74)	100 (75 - 100)	100 (62 - 100)	66 (46 - 82)
5 Jahre nach LTx (n = 35)	223 µg/l	0,813 (0,672 - 0,954)	50 (28 - 72)	100 (66 - 100)	100 (62 - 100)	54 (33 - 74)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert, npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

3.6.3 Rezidivvorhersage anhand posttransplantärer AFP-Wert-Zuwächse

Rezidiv-verdächtig erwiesen sich posttransplantäre AFP-Level, die in einer Zeitspanne von 90 Tagen (ca. 3 Monaten), um einen definierten Zuwachs anstiegen. Anhand der ROC-Analyse zur Vorhersage von Rekurrenz 5 Jahre nach der LTx betrug der optimale posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwachs $6 \mu\text{g/l}$. Dieser Wert-Zuwachs ordnete Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität von 68 % zutreffend als Rezidiv-positiv ein. Er schloss Rezidivkrankungen mit einer Spezifität von 77 % zutreffend aus. Der berechnete positive prädiktive Wert ergab 83 %. Der negative prädiktive Wert erreichte 59 %. Die zugehörige AUC lag bei 0,764.

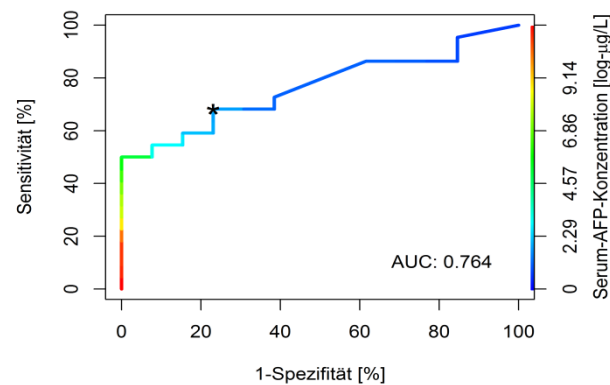


Abbildung 14: Posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwächse 5 Jahre nach LTx (ROC-Kurve)

Der optimale AFP-Wert-Zuwachs wird durch Sternchen () symbolisiert.*

Der rezidiv-verdächtige AFP-Wert-Zuwachs wurde wie folgt ermittelt: Zunächst wurde das Patientenkollektiv auf die Patienten beschränkt, für die ein vollständiges 5-Jahres-Follow-Up bestand. Damit ergab sich ein Teilnehmerkreis von 35 Individuen. Für jeden Patienten wurde eine AFP-Serumwertkonzentrationskurve erstellt, indem patientenbezogen die vorliegenden AFP-Serumwerte linear interpoliert wurden. Durch die auf tatsächlichen und interpolierten Werten beruhende Kurve, ließ sich der 5-Jahres-Verlauf des Serum-AFPs abschätzen. Der Kurve konnte entnommen werden, welche AFP-Serumwerte bei dem Patienten theoretisch zu erwarten gewesen wären, wenn zwischen den vorliegenden Messwerten der AFP-Konzentration weitere regelmäßige Messungen des Serum-AFP stattgefunden hätten.

Der Wert-Zuwachs wurde jeweils bestimmt, indem Differenzen zwischen AFP-Leveln berechnet wurden, die 90 Tage voneinander entfernt lagen. Es wurden die Zuwächse für alle AFP-Serumwerte bestimmt, zu denen im 5-Jahres-Zeitraum ein korrespondierender (folgender) 90-Tages-AFP-Wert vorlag. Der jeweils maximale Serumwert-Zuwachs pro Patient wurde für die Konstruktion der ROC-Kurve herangezogen.

Anhand der 35 maximalen AFP-Serumwert-Zuwächse wurde die ROC-Kurve erstellt. Zu allen möglichen AFP-Serumwert-Zuwächsen auf der ROC-Kurve wurde die Sensitivität und Spezifität berechnet. Als rezidivverdächtig wurden Patienten gewertet, deren maximaler AFP-Wert-Zuwachs größer oder gleich dem jeweils untersuchten Zuwachs war. Bei einem maximalen AFP-Wert-Zuwachs geringer als der betrachtete Zuwachs wurden die Patienten dagegen als unauffällig bzw. rezidivfrei angesehen. Für die Ermittlung von Sensitivität und Spezifität wurde die so erstellte Prognose über den Rezidivverdacht oder Rezidivfreiheit mit dem Goldstandard in Vergleich gestellt.¹⁹ Der zur Rezidivvorhersage optimale Serumwert-Zuwachs wurde durch den Konzentrationsanstieg des AFP-Levels bestimmt, der die Sensitivität und Spezifität simultan maximierte.

Anwendungsabhängig zeigte die ROC-Analyse bei der Spezifität von 100 % eine Sensitivität von 50 %. Die evaluierten Analyseergebnisse werden in der Tabelle 15 und der Tabelle 16 (Seite 71) dargestellt.

Tabelle 15: Optimaler posttransplantärer AFP-Wert-Zuwachs zur Rezidivprognose (ROC-Analyse 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidiv- vorhersage	optimaler AFP- Wert-Zuwachs	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
5 Jahr nach LTx (n = 35)	6 µg/l	0,764 (0,608 - 0,920)	68 (45 - 86)	77 (46 - 95)	83 (59 - 96)	59 (33 - 82)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert,
npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

Tabelle 16: Posttransplantärer AFP-Wert-Zuwachs bei Spezifität von ≥ 95 % (ROC-Analyse zur Rezidivprognose 5 Jahre nach LTx)

Zeitpunkt der Rezidiv- vorhersage	AFP-Wert-Zuwachs	AUC (95%-CI)	SEN (95%-CI) [%]	SPE (95%-CI) [%]	ppW (95%-CI) [%]	npW (95%-CI) [%]
5 Jahr nach LTx (n = 35)	165 µg/l	0,764 (0,608 - 0,920)	50 (28 - 72)	100 (66 - 100)	100 (62 - 100)	54 (33 - 74)

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall, SEN: Sensitivität, SPE: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert,
npW: negativer prädiktiver Wert, n: Patientenzahl

3.7 Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens zur Rezidivprognose

Anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit für posttransplantäre Rekurrenz in einem 5-Jahres-Zeitraum nach der LTx berechnet. Es wurde das Rezidivrisiko in Abhängigkeit von prä- und posttransplantär gemessenen AFP-Serumwerten separat voneinander untersucht.

3.7.1 Rezidivrisiko in Abhängigkeit von prätransplantären AFP-Serumwerten

Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Rezidiv-Wahrscheinlichkeits-Analyse wurden die Kollektivteilnehmer anhand des im Kapitel 3.6.1.3 (Seite 63) genannten optimalen prätransplantären AFP-Cutpoints von 33,0 µg/l in zwei Gruppen gegliedert. Patienten mit prätransplantären AFP-Leveln oberhalb des vorgenannten Grenzwertes wurden der ersten Gruppe (Hochrisikogruppe) zugeordnet. Individuen mit prätransplantären AFP-Serumwerten unterhalb des Cutoffs wurden der zweiten Gruppe (Niedrigrisikogruppe) attribuiert. Für jede Gruppe wurde das Risiko der Patienten, in einem 5-Jahres-Zeitraum nach der LTx (1825 Tage) an einem Rezidiv zu erkranken, mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet. Die Rezidivwahrscheinlichkeiten beider Gruppen wurden durch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Abbildung 15).

Im log-Rank-Test war die Wahrscheinlichkeit für posttransplantären Tumorrückfall bei den Patienten mit AFP-Werten oberhalb des Cutpoints hochsignifikant höher als für Patienten mit AFP-Leveln unterhalb des Grenzwertes ($n = 61$; $p = 0,00000574$).

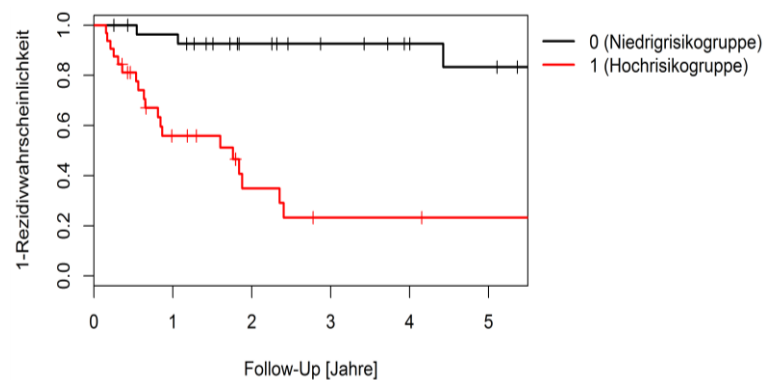


Abbildung 15: Rezidivwahrscheinlichkeiten von ermittelten Risikogruppen

Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Rezidivwahrscheinlichkeiten von durch prätransplantäre AFP-Werte ermittelten Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen. Lotrechte Striche auf den Kurven symbolisieren die Zensur eines Individuums.

3.7.2 Rezidivrisiko in Abhängigkeit von posttransplantären AFP-Serumwerten

Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Rezidiv-Wahrscheinlichkeits-Analyse wurden die Patienten anhand des im Kapitel 3.6.2.3 (Seite 66) genannten Cut-off-Wertes von 6,0 µg/l der Hochrisiko- oder Niedrigrisikogruppe zugeordnet. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten beider Gruppen in einem 5-Jahres-Zeitraum nach der LTx an Rezidiv erkrankten, wurde wiederum mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und mit einer Grafik dargestellt (Abbildung 16).

Dem log-Rank-Test nach war die Wahrscheinlichkeit für Rezidiv bei Patienten mit posttransplantären AFP-Leveln oberhalb des Cutoffs signifikant höher als unter Patienten mit AFP-Spiegeln unter dem Schwellenwert ($n = 63$; $p = 0,000151$).

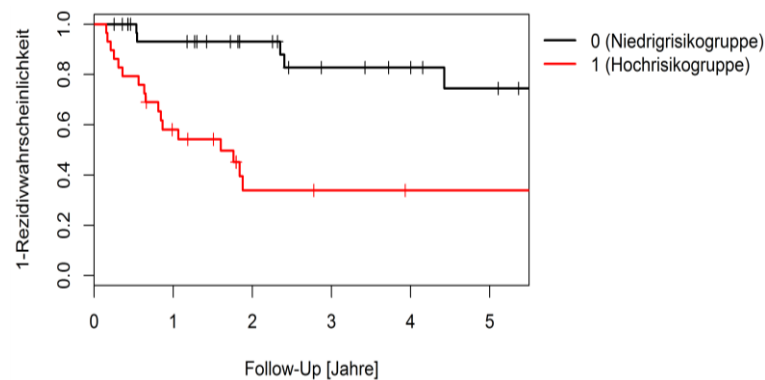


Abbildung 16: Rezidivwahrscheinlichkeiten von ermittelten Risikogruppen

Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Rezidivwahrscheinlichkeiten von durch posttransplantäre AFP-Werte ermittelten Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen. Lotrechte Striche auf den Kurven symbolisieren die Zensur eines Individuums.

4 Diskussion

Die Arbeitsergebnisse zur diagnostischen Wertigkeit des posttransplantären AFP werden mit Bezug auf die Transplantationsnachsorge dargestellt und in diesem Kontext diskutiert. Gleichzeitig werden Stärken und Schwächen der Studie aufgezeigt.

4.1 AFP als Tumormarker zur Rezidivdetektion bei HCC

In dieser Arbeit wurden posttransplantäre Cut-off-Werte zum Nachweis eines HCC-Rezidivs für das AFP ermittelt. Hierfür wurde die Validität des Tumormarkers als diagnostisches Instrumentarium zur Detektion posttransplantärer Rekurrenz statistisch ausgewertet. Vor und nach der Transplantationstherapie gemessene AFP-Serumwerte wurden separat evaluiert. Die Prüfung der diagnostischen Wertigkeit erfolgte, da die AFP-Werte prä- und posttransplantär nicht vollkommen durch andere Parameter erklärt wurden und für beide Variablen als unabhängige Risikofaktoren (Prädiktoren) ein Informationsmehrwert im Hinblick auf das Rezidivrisiko nachweisbar war.

Das Rekurrenz-Risiko für lebertransplantierte HCC-Patienten liegt bei bis zu 40 % (Marsh et al. 1997). Selbst unter Anwendung der Mailand-Kriterien, die (restriktiv) die Transplantationstherapie nur für frühe, wenig progrediente HCC empfehlen, beträgt die Rückfallrate noch zwischen 8 % und 15 % (Mazzaferro et al. 1996). Bei Tumorrückfall ist für die Prognose grundsätzlich eine Rezidivdetektion in frühem Stadium von Bedeutung. Die diagnostische Wertigkeit posttransplantärer AFP-Serumwerte für den frühestmöglichen Nachweis von Tumorrückfall ist nicht abschließend geklärt. So wird ein posttransplantärer AFP-Cutpoint für den Rezidivnachweis lebertransplantierter HCC-Patienten (bislang) nicht empfohlen (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013; NCCN Guidelines Hepatobiliary Cancers 2015).

Für die AFP-Wertigkeitsprüfung wurden mit statistischer Methode bzw. ROC-Analysen optimale Cutpoints bestimmt. Die Analysen prä- und posttransplantärer AFP-Werte wurden mit einem Abstand von 1, 3 und 5 Jahren nach der LTx durchgeführt. Als pathologisch erhöht und damit rezidivverdächtig wurden solche Serum-AFP-Level gewertet, die einen untersuchten Cutpoint erreichten oder überschritten. AFP-Werte unterhalb des untersuchten Cutpoints wurden als unauffällig bzw. ohne Rezidivverdacht gewertet. Nach Abgleich mit dem Goldstandard konnten die optimalen Schwellenwerte (1, 3 und 5 Jahre) durch den Cut-off-Wert auf der ROC-Kurve bestimmt werden, der die Sensitivität und Spezifität simultan maximierte.

Die in dieser Studie herausgefundenen Optimalschwellenwerte bewegen sich im Referenzbereich gesunder Individuen ($\leq 10 \mu\text{g/l}$). Als optimaler bzw. anwendungsunabhängiger Cut-off-Wert zur Rezidivdetektion 1 Jahr nach der LTx wurde ein postoperativer AFP-Serumwert von $7 \mu\text{g/l}$ evaluiert. Für die Rezidivvorhersage 3 und 5 Jahre nach der LTx wurde ein optimaler Cutoff von jeweils $6 \mu\text{g/l}$ berechnet. Anhand dieser Grenzwerte wurden Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität zwischen 77 % und 81 % zutreffend als Rezidiv-positiv und mit einer Spezifität von 69 % bis zu 82 % zutreffend als rezidivfrei eingestuft (Tabelle 13, Seite 68).

Diese Analyseergebnisse stimmen weitgehend mit den in zwei früheren Untersuchungen evaluierten Gütemaßwerten und postoperativen AFP-Cutpoints überein (Chang et al. 2012). Die Kollektivzusammenstellung basierte dort allerdings zum Großteil auf leberteilresezierten HCC-Patienten. Lebertransplantierte Individuen waren nur mit geringer Zahl im Patientengut vertreten. Soweit ersichtlich scheint die diagnostische Wertigkeit posttransplantärer Serum-AFP-Werte zur Rezidivdetektion beim HCC bislang somit kaum erforscht. Es wurden nur wenige Veröffentlichungen zu dieser Thematik gefunden und diese auch nur bezogen auf ein Patientengut, das sich nicht ausschließlich aus lebertransplantierten HCC-Patienten konstituierte.

In das Kollektiv einbezogen wurden die in der UMG lebertransplantierten HCC-Patienten, zu denen posttransplantär Serum-AFP-Werte vorlagen. Zwischen Teilnehmern ohne erhöhte AFP-Level vor der Operation und Individuen, bei denen prätransplantär ein positiver AFP-Befund bestand, wurde nicht differenziert. Die AFP-Werte aller Patienten gingen in die Analysen ein. Indiziert ist das AFP-Monitoring im Rahmen der Transplantationsnachsorge dagegen nur, soweit prätransplantär bereits zum Diagnosezeitpunkt erhöhte AFP-Serumwerte nachweisbar waren (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Unter Anwendung des Indikationsmaßstabes dürften mit den hier evaluierten posttransplantären AFP-Cutpoints in einem Kollektiv mit prätransplantär ausschließlich AFP-positiv getesteten HCC-Patienten eine bessere diagnostische Wertigkeit und damit ein höheres Maß an zutreffenden Rezidivprognosen erzielt werden als mit nicht nur prätransplantär AFP-positiv getesteten Patienten.

Im Frühstadium beträgt die Sensitivität der gegenwärtig angewandten Marker wie dem AFP bei der HCC-Detektion zwischen ca. 10 % und 30 %. Ein Zielmarker sollte dagegen bei einer Spezifität von 95 % eine Sensitivität von mindestens 50 % aufweisen. Im metastasierenden Spätstadium der Erkrankung werden Sensitivitätswerte von 70 % bis 90 % von einem optimalen Biomarker erwartet (Lamerz 1992). Bei den ROC-Analysen wurden

deshalb zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit prä- und posttransplantär als Gütemaße auch die Sensitivität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert bei einer anwendungsabhängigen Spezifität von $\geq 95\%$ ermittelt.²² Posttransplantär zeigten die Analysen 1, 3 und 5 Jahre nach der LTx bei Spezifität $\geq 95\%$ Sensitivitätswerte von nur 50 %, 52 % und 50 % (Tabelle 14 Seite 68). Gemessen an den Anforderungen für einen Zielmarker war die diagnostische Wertigkeit der nach der Transplantationstherapie gemessenen AFP-Serumwerte eingeschränkt. Es zählt daher zum Ergebnis dieser Studie, dass die Entwicklung neuer leistungsfähigerer Biomarker für die Transplantationsnachsorge beim HCC geboten ist. Vielversprechend sind die aktuellen Fortschritte bei der Erforschung zellfreier zirkulierender Tumor-DNA (cell-free circulating tumor DNA - Abkürzung: ctDNA), die das Finden eines optimalen molekularen Markers erhoffen lassen (Dawson et al. 2013; Schütz et al. 2015).

Für die Rezidivvorhersage annähernd vergleichbar gut geeignet erwies sich der posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwachs. Die resultierenden Gütemaßwerte waren etwas geringer als die zu maximal gemessenen AFP-Leveln durch Bestimmung von optimalen Cut-off-Werten herausgefundenen Gütemaße. Der optimale posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwachs innerhalb von 90 Tagen zur Vorhersage von Rekurrenz 5 Jahre nach der LTx betrug 6 $\mu\text{g/l}$. Mit diesem Wert-Zuwachs gingen eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 77 % einher (Tabelle 15, Seite 71). Bei Spezifität von $\geq 95\%$ ergab die Analyse eine anwendungsabhängige Sensitivität von 50 % (Tabelle 16, Seite 71).

Die das posttransplantäre AFP-Monitoring betreffenden-Leitlinien-Empfehlungen dürften der in Transplantationszentren gehandhabten klinischen Praxis entsprechen. Auf Basis dieser Studienergebnisse sind die derzeit bestehenden Leitlinienregelungen zu befürworten. Soweit bei Kollektivpatienten posttransplantär AFP-Positivität auftrat, handelte es sich auch in dieser Studie ausschließlich um Individuen, bei denen bereits prätransplantär erhöhte Serum-AFP-Spiegel vorlagen. Sinnvoll erscheinen regelmäßige Tumormarker-Kontrollen daher für prätransplantär AFP-positive Patienten.

Zentrales Nachsorgeinstrumentarium nach der LTx ist der viertel- bzw. halbjährliche Leberultraschall. Dieser ermöglicht den Ausschluss intrahepatischen Tumorrückfalls. Das Vorliegen extrahepatischer Rezidivtumoren wird ohne bestehende Verdachtsmomente in der klinischen Praxis dagegen nur einmal im Jahr durch Schnittbilduntersuchungen überprüft (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013). Sofern mit dem Leberultraschall intrahepatische Rezidivtumoren ausgeschlossen wurden, stellen erhöhte AFP-Level bei prätransplantär AFP-positiven Patienten eine Verdachtslage für extrahepatische

Rezidivtumoren dar. Erhöhte AFP-Werte treten nachweislich auch im Zusammenhang mit extrahepatischer Rekurrenz auf (Sun et al. 2007). Bis zur Etablierung leistungsfähiger Biomarker stellt AFP-Monitoring für prätransplantär AFP-positiv getestete Patienten mithin ein probates Instrumentarium dar, das zum Ausschluss extrahepatischen Tumorrückfalls ergänzend zu Schnittbilduntersuchungen eingesetzt wird und mit einer höheren Wiederholungsfrequenz als Schnittbilduntersuchungen angewendet werden kann. Für den Kliniker sind regelmäßige AFP-Kontrollen ohne wesentlich erhöhten Aufwand möglich. Sie können gegebenenfalls unter hausärztlicher Regie erfolgen. Der finanzielle Aufwand von AFP-Messungen ist im Vergleich zu den Kosten für Schnittbilduntersuchung wesentlich geringer. Mit Kapazitätsschwierigkeiten, wie sie mitunter für CT- oder MRT-Untersuchungen bekannt werden, ist bei den Laboruntersuchungen nicht zu rechnen.

4.2 Überlegungen zur Transplantationsnachsorge

AFP-Level, die die hier ermittelten Cut-off-Werte erreichen, sind aus dem klinischen Kontext heraus und in der Zusammenschau mit den Befunden aus bildgebenden Untersuchungen zu interpretieren. Die Nachsorge darf selbst bei prätransplantär AFP-positiven Patienten nicht ausschließlich auf das AFP-Monitoring beschränkt werden. Eine Rezidivdiagnose, die allein auf erhöhten AFP-Leveln beruht, ist nicht angebracht. Herauszustellen ist, dass posttransplantäre AFP-Spiegel auf oder oberhalb der in dieser Studie evaluierten Cutpoints ein gewichtiges Indiz für Tumorrückfall waren. Die Feststellung der verdächtigen AFP-Level ging der späteren Rezidivdiagnose in Einzelfällen bis zu 6 Monate voraus (positive Lead time). Vor diesem Hintergrund ist als weiteres Ergebnis der Studie zu empfehlen, die herausgefundenen posttransplantären Cut-off-Werte sowie die definierten Wert-Zuwächse im Rahmen der Transplantationsnachsorge ungeachtet der bei einer Spezifität von $\geq 95\%$ nur eingeschränkten diagnostischen Sensitivität anzuwenden. Pro futuro könnte daher die Aufnahme in das Leitlinienprogramm geprüft werden.

Sofern in der Nachsorge AFP-Werte ermittelt werden, die wie in dem eingangs vorgestellten Fallbericht über den Herrn Müller-Schulze über den evaluierten Schwellenwerten liegen, sollte die Nachsorge anhand bildgebender Verfahren intensiviert werden. CT-Kontrollen sind gegebenenfalls vorzuziehen und durch MRT-Untersuchungen oder Skelettszintigraphien zu ergänzen. Ergibt sich bei erhöhten AFP-Nachsorgewerten initial kein Anhalt für Rezidivtumoren, sollte dennoch ein erhöhtes Rezidivrisiko durch Intensivierung der Transplantationsnachsorge im Auge behalten werden. Das beinhaltet

verkürzte Kontrollintervalle beim AFP und eventuelle Verkürzung des Turnus bildgebender Untersuchungen.

4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine Stärke dieser Arbeit dürfte darin liegen, dass bei der Konstitution des Patientenkollektivs insgesamt wenig Spielraum für Verzerrungen bestand. Sämtliche zu den Patienten verfügbaren Serum-AFP-Werte wurden in den Analysen berücksichtigt und ausgewertet. Der zeitliche Abstand zwischen der Operation und dem Zeitpunkt der posttransplantären AFP-Bestimmung beruhte allein auf dem klinischen Alltag. Zur bestmöglichen Vermeidung eines Selektionsbias wurde ein zeitlicher Mindestabstand zwischen LTx und AFP-Messzeitpunkt für die Berücksichtigung des AFP-Levels in der statistischen Analyse nicht gefordert.

Zur Verifikation der Repräsentativität des Kollektivs konnten als Stärke dieser Arbeit die bereits in früheren Studien erlangten Kenntnisse über die diagnostische Wertigkeit prätransplantärer AFP-Serumwerte in Vergleich gesetzt werden mit den in dieser Studie für prätransplantäre AFP-Werte evaluierten Gütemaße des Patientenkollektivs. Auf diesem Weg konnte eine atypische Konstituierung des Kollektivs weitgehend ausgeschlossen und Repräsentativität nachgewiesen werden. Auf dieser Basis lässt sich annehmen, dass die für das posttransplantäre AFP herausgefundenen Cutpoints und Gütemaßwerte ein solides Maß an Repräsentativität aufweisen.

Die Kollektivstärke von (nur) 63 Patienten ist dem Umstand geschuldet, dass in Deutschland jährlich nur eine geringe Anzahl von Lebertransplantationen mit der Indikation HCC erfolgt [insgesamt 223 LTx-Neuanmeldungen mit der Diagnose C.22 im Jahr 2014 (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2016)], was im Hinblick auf die Repräsentativität als Schwäche der Studie gewertet werden könnte. Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, konnte kein Einfluss auf das AFP-Monitoring genommen werden. Dieses erfolgte prä- und posttransplantär nur sehr unregelmäßig und wies die Aussagekraft der Arbeit schwächend zum Teil erhebliche zeitliche Lücken auf.

5 Zusammenfassung

Arbeitsschritte und Resultate der Studie werden in einer Gesamtbetrachtung komprimiert aufgezeigt und als Fazit festgehalten.

5.1 Gesamtbetrachtung

Es wurden retrospektiv posttransplantäre Cut-off-Werte zum Nachweis eines HCC-Rezidivs für das AFP ermittelt. Hierfür wurde die Validität des Tumormarkers als diagnostisches Instrumentarium zur Detektion von Rekurrenz statistisch ausgewertet. Vor und nach der Transplantationstherapie gemessene AFP-Serumwerte wurden separat evaluiert. Die Prüfung der diagnostischen Wertigkeit erfolgte, da die AFP-Werte prä- und posttransplantär nicht vollkommen durch andere Parameter erklärt wurden und für beide Variablen als unabhängige Risikofaktoren (Prädiktoren) ein Informationsmehrwert im Hinblick auf das Rezidivrisiko nachweisbar war.

Die diagnostische Wertigkeit posttransplantärer AFP-Serumwerte für den Nachweis von Tumorrückfall beim HCC ist bisher nicht abschließend geklärt. Ein posttransplantärer AFP-Cutpoint für den Rezidivnachweis lebertransplantierter HCC-Patienten wird derzeit nicht empfohlen und war bislang nur eingeschränkt Gegenstand einer Evaluation (S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013; NCCN Guidelines Hepatobiliary Cancers 2015).

Für die AFP-Wertigkeitsprüfung wurden mit ROC-Analysen optimale Cutpoints bestimmt. Die Analysen prä- und posttransplantärer AFP-Werte wurden mit einem Abstand von 1, 3 und 5 Jahren nach der LTx durchgeführt. Als pathologisch erhöht und damit rezidivverdächtig wurden solche Serum-AFP-Level gewertet, die einen untersuchten Cutpoint erreichten oder überschritten. AFP-Werte unterhalb des untersuchten Cutpoints wurden als unauffällig bzw. ohne Rezidivverdacht gewertet. Nach Abgleich mit dem Goldstandard konnten die optimalen Schwellenwerte (1, 3 und 5 Jahre) durch den Cut-off-Wert auf der ROC-Kurve bestimmt werden, der die Sensitivität und Spezifität simultan maximierte.

Die herausgefundenen Optimalschwellenwerte bewegen sich im Referenzbereich gesunder Individuen ($\leq 10 \mu\text{g/l}$). Als optimaler bzw. anwendungsunabhängiger Cut-off-Wert zur Rezidivdetektion 1 Jahr nach der LTx wurde ein postoperativer AFP-Serumwert von $7 \mu\text{g/l}$ evaluiert. Für die Rezidivvorhersage 3 und 5 Jahre nach der LTx wurde ein optimaler Cutoff von jeweils $6 \mu\text{g/l}$ berechnet. Anhand dieser Grenzwerte wurden Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität zwischen 77 % und 81 % zutreffend als Rezidiv-positiv und mit einer Spezifität von 69 % bis zu 82 % zutreffend als rezidivfrei eingestuft (Tabelle 13, Seite 68).

Zur Gewichtung der diagnostischen Wertigkeit des AFP wurden prä- und posttransplantär zusätzlich die diagnostische Sensitivität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert bei einer anwendungsabhängigen Spezifität von $\geq 95\%$ ermittelt.²² Die Analysen posttransplantärer AFP-Level 1, 3 und 5 Jahre nach der LTx zeigten bei Spezifität $\geq 95\%$ Sensitivitätswerte von 50 %, 52 % bzw. 50 % (Tabelle 14 Seite 68).

Für die Rezidivvorhersage ähnlich gut geeignet erwies sich der posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwachs. Die resultierenden Gütemaßwerte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) waren etwas geringer als die zu maximal gemessenen AFP-Leveln durch Bestimmung von optimalen Cut-off-Werten herausgefundenen Gütemaße. Der optimale posttransplantäre AFP-Serumwert-Zuwachs innerhalb von 90 Tagen zur Vorhersage von Rezidiv 5 Jahre nach der LTx betrug 6 $\mu\text{g/l}$. Mit diesem Wert-Zuwachs gingen eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 77 % einher (Tabelle 15, Seite 71). Bei Spezifität von $\geq 95\%$ ergab die Analyse eine anwendungsabhängige Sensitivität von 50 % (Tabelle 16, Seite 71).

5.2 Fazit

Herausgefunden wurde, dass das posttransplantäre AFP beim HCC ein unabhängiger Prädiktor zur Rezidivvorhersage ist. Als optimale bzw. anwendungsunabhängige Cut-off-Werte zur Rezidivdetektion 1, 3 und 5 Jahre nach der LTx wurden postoperative AFP-Serumwerte von 7 $\mu\text{g/l}$ und jeweils 6 $\mu\text{g/l}$ evaluiert. Anhand dieser Grenzwerte wurden Kollektivteilnehmer mit einer Sensitivität zwischen 77 % und 81 % zutreffend als Rezidivpositiv und mit einer Spezifität von 69 % bis zu 82 % zutreffend als rezidivfrei eingestuft. Bei einer anwendungsabhängigen Spezifität von $\geq 95\%$ zeigten die Analysen posttransplantärer AFP-Level 1, 3 und 5 Jahre nach der LTx Sensitivitätswerte von (nur) 50 %, 52 % und 50 %. Gemessen an den generellen Anforderungen für einen Zielmarker (Sensitivität mindestens 50 % bzw. zwischen 70 % und 90 % im metastasierenden Spätstadium) ist die diagnostische Wertigkeit posttransplantärer AFP-Serumwerte für die Rezidivdetektion zurückhaltend zu beurteilen. Die Entwicklung eines optimalen Zielmarkers beim HCC könnte sich aus den Forschungen zu zellfreier zirkulierender Tumor-DNA ergeben.

6 Anhang

6.1 Stellungnahme Ethikkommission

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Ethikkommission der Med. Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Herrn
Prof. Dr. med. Dr. Michael Oellerich
Abt. Klinische Chemie

- im Hause -

vorab per Fax:

Michael.Oellerich@med.uni-goettingen.de

Nachrichtlich an: Herrn Aventinus Nörthen, per E-Mail: Avi.123@gmx.de, Frau Ewens, UMG

Antragsnummer: DOK_73_2012 (bitte stets angeben)

Studientitel: Bedeutung des Tumormarkers „AFP“ zur Prognose des Wiederauftretens eines Hepatozellulären Karzinoms bei Patienten nach Lebertransplantation

Antragsteller: Prof. Dr. med. Dr. Michael Oellerich, Abt. Klinische Chemie, UMG
Doktorand: Aventinus Nörthen

Medizinische Fakultät
Ethikkommission
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
Regierungsrätin Doris Wettschereck
0551 / 39-8644 **Telefon**

37099 Göttingen **Briefpost**
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Adresse

0551 / 39-6629 **Telefon**

0551 / 39-9536 **Fax**

ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**

www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

27.11.2012 br - gö Datum

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Oellerich, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens vom 26.11.2012 zur o.g. Studie.

Nach gegenwärtiger Entscheidungsweise unserer Ethik-Kommission brauchen Forschungsvorhaben, in denen ausschließlich existierende Behandlungsunterlagen der UMG ausgewertet wurden, nicht von der Kommission beraten zu werden.

Entsprechend den allgemeinen Geschäftsbedingungen der UMG sind derartige Auswertungen ohne Zustimmung der Patienten möglich, wenn die Daten für das Forschungsprojekt anonymisiert wurden.

Wir raten dringend, dass der Doktorand:

1. Eine Verschwiegenheitserklärung unterschreibt, die bei den Unterlagen des akademischen Betreuers bleibt.
2. Sich bezüglich des Datenschutzes und der Anonymisierung beim Datenschutzbeauftragten der UMG, Herrn Dr. Döler, beraten lässt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Brockmüller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

7 Literaturverzeichnis

- Allhoff P, Flatten G, Laaser U (Hrsg.): Krankheitsverhütung und Früherkennung: Handbuch der Prävention. 2. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 1997
- Al-Mahtab M, Uddin H, Akbar SMF (2014): Epidemiology and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Asia. *J Gastroenterol Hepatol Res* 3, 1019–1023
- An S-L, Xiao T, Wang L-M, Rong W-Q, Wu F, Feng L, Liu F-Q, Tian F, Wu J-X (2015): Prognostic Significance of Preoperative Serum Alpha-fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma and Correlation with Clinicopathological Factors: a Single-center Experience from China. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 4421–4427
- Baenkler H-W (Hrsg.): Duale Reihe Innere Medizin. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009
- Battegay E (Hrsg.): Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose. 20. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013
- Biersack H-J, Grünwald F, Risse JH, Caselmann WH, Strunk H, Gallkowski U (2001): Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit Jod-131-Lipiodol: Eine nuklearmedizinische Alternative zu etablierten Therapieformen? *Dtsch Arztebl Int* 98, A–2810
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch U (Hrsg.): Pathologie. 4. Auflage; Urban und Fischer/Elsevier, München 2008
- Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, Schreiber S (Hrsg.): LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte Pathophysiologie und Klinik. 3. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2011
- Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S (2007): Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive α -Fetoprotein and Des- γ -Carboxy Prothrombin in Histologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci* 52, 776–782
- Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D’Errico-Grigioni A, et al. (2010): Prognostic Factors for Tumor Recurrence after a 12-Year, Single-Center Experience of Liver Transplantations in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Transplant* 2010, 1–8
- Chang SK, Hlaing WW, Yu RQ, Lee TW, Ganpathi IS, Madhavan KK (2012): Value of alpha-foetoprotein for screening of recurrence in hepatocellular carcinoma post resection. *Singapore Med J* 53, 32–35
- Colombo M (2001): Screening for Cancer in Viral Hepatitis. *Clin Liver Dis* 5, 109–122
- Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, Morelli MC, Ravaioli M, Pinna AD (2011): Priority of Candidates With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation Can Be Reduced After Successful Bridge Therapy. *Liver Transpl* 17, 1344–1354

- D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, Martin J del R, Schiano T, Cillo U (2009): Predicting Recurrence After Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Exceeding the Up-to-Seven Criteria. *Liver Transpl* 15, 1278–1287
- Dawson S-J, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin S-F, Dunning MJ, Gale D, Forsheo T, Mahler-Araujo B, et al. (2013): Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 368, 1199–1209
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hrsg.): Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>; 2013
- Dörner K (Hrsg.): Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 8. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013
- Fath R (2011): Therapie von komplexen Lebererkrankungen: Interdisziplinarität erhöht den Erfolg. *Dtsch Ärztebl Int* 108, A–840
- Fawcett T (2006): An Introduction to ROC Analysis. *ROC Anal Pattern Recognit* 27, 861–874
- Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, Uemoto S (2009): Significance of Des-Gamma -Carboxy Prothrombin in Selection Criteria for Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Am J Transplant* 9, 2362–2371
- Gallop RJ, Critis-Christoph P, Muenz LR, Tu XM (2003): Determination and Interpretation of the Optimal Operating Point for ROC Curves Derived Through Generalized Linear Models. *Underst Stat* 2, 219–242
- Giannini EG, Sammito G, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, et al. (2014): Determinants of Alpha-Fetoprotein Levels in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Implications for its Clinical Use. *Cancer* 120, 2150–2157
- Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD (2009): Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 15, 1301–1314
- Gressner AM, Arndt T (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik Band 1: Klinische Chemie. 1. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006
- Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JPA, Prasad KR (2012): Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 35, 987–999
- Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY (2014): Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/ml as an Exclusion Criterion for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Meeting the Milan Criteria. *Liver Transpl* 20, 945–951

- Heinzerling L, Hartmann A, Hund M, Schuler G: Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie. 1. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2014
- Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ (2001): Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 233, 652–9
- Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Gerd Herold, Köln 2012
- Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, Marafin C, de Maria N, Cardin R, Naccarato R (1995): Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 27, 473–478
- Ilikhan SU, Bilici M, Sahin H, Demir Akca AS, Can M, Oz II, Guven B, Buyukuysal MC, Ustundag Y (2015): Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 21, 6999–7007
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011): Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 61, 69–90
- Johnson PJ (2001): The Role of Serum Alpha-Fetoprotein Estimation in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 5, 145–159
- Kasahara A, Hayashi N, Fusamoto H, Kawada Y, Imai Y, Yamamoto H, Hayashi E, Ogihara T, Kamada T (1993): Clinical Evaluation of Plasma Des- γ -carboxy Prothrombin as a Marker Protein of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Tumors of Various Sizes. *Dig Dis Sci* 38, 2170–2176
- Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, Sherman M (2011): Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 54, 723–728
- Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee WJ, Joh JW, Park CK (2007): Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Patterns and Prognostic Factors Based on Clinical and Radiologic Features. *AJR Am J Roentgenol* 189, 352–358
- Kohla MAS, Abu Zeid MI, Al-Warraky M, Taha H, Gish RG (2015): Predictors of hepatic decompensation after TACE for hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastro* 2, 1–9
- Koteish A, Thuluvath PJ (2002): Screening for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 13, 185–190
- Krams M, Frahm SO, Mawrin C: Kurzlehrbuch Pathologie. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010
- Lamerz R (1992): Allgemeine Kriterien zur Bestimmung von Tumormarkern im Labor und Anwendung in der Klinik. *Lab.med* 16, 13–20
- Liu C, Xiao G-Q, Yan L-N, Li B, Jiang L, Wen T-F, Wang W-T, Xu M-Q, Yang J-Y (2013): Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 19, 1811–1819

- Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, França A, Brú C, Navasa M, Ayuso M del, et al. (1998): Liver Transplantation for Small Hepatocellular Carcinoma: The Tumor-Node-Metastasis Classification Does Not Have Prognostic Power. *Hepatology* 27, 1572–1577
- Luderer AA, Weetaal HH: *The Human Oncogenic Viruses: Molecular Analysis And Diagnosis*. 1. Auflage; Humana Press Inc., Clifton (New Jersey) 1986
- Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, Subbotin V, Casavilla A, Carr BI, Fung JJ, Iwatsuki S (1997): The Prediction of Risk of Recurrence and Time to Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Orthotopic Liver Transplantation: A Pilot Study. *Hepatology* 26, 444–450
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L (1996): Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 334, 693–699
- Messmann H (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden*. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012
- Müller M: *Chirurgie*. 12. Auflage; Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein 2014
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. (Hrsg.): *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hepatobiliary Cancers*; 2.2015
- NCCN Guidelines Hepatobiliary Cancers (2015) siehe National Comprehensive Cancer Network, Inc. (Hrsg.)
- Neuhaus PJ, Wittekind CF: *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007
- Nissen NN, Menon V, Bresee C, Tran TT, Annamalai A, Poordad F, Fair JH, Klein AS, Boland B, Colquhoun SD (2011): Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB* 13, 626–632
- Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T (2010): Postoperative serum α -fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 24, 521–528
- Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, Quan D, McAllister V, Ghent C, Levstik M, et al. (2007): Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Transplantation: Use of a Pathological Score on Explanted Livers to Predict Recurrence. *Liver Transpl* 13, 543–551
- Peng S-Y, Chen WJ, Lai P-L, Jeng Y-M, Sheu J-C, Hsu H-C (2004): High α -fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: Significance of hepatitis virus infection, age, p53 and β -catenin mutations. *Int J Cancer* 112, 44–50

- Riddle DL, Stratford PW (1999): Interpreting Validity Indexes for Diagnostic Tests: An Illustration Using the Berg Balance Test. *Phys Ther* 79, 939–948
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2011/12. 10. Auflage; Berlin 2015
- S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom (2013) siehe Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hrsg.)
- Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (Hrsg.): Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010
- Schütz E, Akbari MR, Beck J, Urnovitz H, Zhang WW, Bornemann-Kolatzki K, Mitchell WM, Nam RK, Narod SA (2015): Chromosomal Instability in Cell-Free DNA is a Serum Biomarker for Prostate Cancer. *Clin Chem* 61, 239–248
- Shoji F, Shirabe K, Yano T, Maehara Y (2010): Surgical resection of solitary cardiophrenic lymph node metastasis by video-assisted thoracic surgery after complete resection of hepatocellular carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10, 446–447
- Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.): Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. 3. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010
- Sun L, Guan Y-S, Pan W-M, Chen G-B, Luo Z-M, Wu H (2007): Positron emission tomography/computer tomography in guidance of extrahepatic hepatocellular carcinoma metastasis management. *World J Gastroenterol* 13, 5413–5415
- Swenson LI (Hrsg.): Progress in Tumor Marker Research. 1. Auflage; Nova Science Publishers, Inc., New York 2007
- Tangkijvanich P, Anukularkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y (2000): Clinical Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: Analysis Based on Serum Alpha-fetoprotein Levels. *J Clin Gastroenterol* 31, 302–308
- Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage; TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2005
- Toso C, Mentha G, Majno P (2011): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant* 11, 2031–2035
- Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, Giostra E, Berney T, Morel P, Mentha G, Kneteman NM (2013): Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20, 342–347
- Wang C-S, Lin C-L, Lee H-C, Chen K-Y, Chiang M-F, Chen H-S, Lin T-J, Liao L-Y (2005): Usefulness of serum des- γ -carboxy prothrombin in detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11, 6115–6119
- Weiß J, Rau M, Geier A (2014): Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111, 447–452

- Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.): TNM: Klassifikation Maligner Tumoren. 7. Auflage; Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010
- Xu JB, Qi FZ, Xu G, Chen GF, Qin LX, Zhang JH (2014): Value of alpha-fetoprotein and clinical characteristics in patients with liver neoplasm. *Neoplasma* 61, 218–224
- Xu X, Ke Q-H, Shao Z-X, Wu J, Chen J, Zhou L, Zheng S-S (2009): The Value of Serum α -Fetoprotein in Predicting Tumor Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 54, 385–388
- Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N (2009): Significance of Alpha-Fetoprotein and Des- γ -Carboxy Prothrombin in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 16, 2795–2804
- Yaprak O, Akyildiz M, Dayangac M, Demirbas BT, Guler N, Dogusoy GB, Yuzer Y, Tokat Y (2012): AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *HBPD INT* 11, 256–261
- Zou W-L, Zang Y-J, Chen X-G, Shen Z-Y (2008): Risk factors for fatal recurrence of hepatocellular carcinoma and their role in selecting candidates for liver transplantation. *HBPD INT* 7, 145–151
- Deutsche Krebsgesellschaft 2014. <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>; Zugriff am 06.01.2016
- Deutsche Stiftung Organtransplantation 2016. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html>; Zugriff am 01.04.2016
- Lebertransplantierte Deutschland 2016. <http://www.lebertransplantation.eu/leberzellkrebs-hcc/All-Pages.html>; Zugriff am 12.01.2016
- World Health Organization 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx; Zugriff am 13.01.2016

Lebenslauf

Am 15.10.1988 wurde ich, Aventinus Nörthen, als Sohn von Gudrun Gundelach-Nörthen und Matthias Nörthen in Göttingen geboren. Von 1995 bis 1999 besuchte ich die Grundschule am Wall in Hann Münden. Schüler der Orientierungsstufe I Hann. Münden war ich von 1999 bis 2001. Im Jahr 2001 erfolgte der Wechsel auf das Grotefend-Gymnasium Münden. Dort legte ich 2008 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 2008/09 begann ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen. Das Physikum absolvierte ich im März 2011. Im Mai 2015 habe ich die ärztliche Approbation erhalten.