

Redaktion

G. Gerken, Essen  
S. Zeuzem, Frankfurt am Main

J. Benckert<sup>1</sup> · J. Fuchs<sup>2</sup> · T. Berg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig

# Diagnostik und Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms

**Sowohl die diagnostisch-technischen Möglichkeiten der Bildgebung als auch der Algorithmus zur Diagnosesicherung und Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) haben sich im letzten Jahrzehnt deutlich gewandelt. Aufgrund des hohen Risikos für die HCC-Entwicklung auf dem Boden einer Zirrhose sowie des typischen Kontrastmittelverhaltens in der dynamischen Bildgebung kann die Diagnose eines HCC in Zirrhose oft ohne histopathologischen Nachweis gestellt werden.**

## Diagnostik

Seit 2001 konnte entsprechend der Konsensusempfehlungen der Europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver, EASL) die Diagnose eines HCC bei Patienten mit Zirrhose ohne bioptische Sicherung gestellt werden, wenn die fokale Läsion eine Größe von mindestens 2 cm erreichte und in zwei unterschiedlichen dynamischen Kontrastmittelbildgebungen eine arterielle Hypervaskularisation aufwies (Kontrastmittel-CT, -MRT, -Sonographie oder Angiographie). Bei deutlich erhöhten Serum-AFP( $\alpha$ -Fetoprotein)-Konzentrationen von  $>400$  ng/ml reichte der Nachweis der hypervaskularisierten Läsion(en) in Zirrhose mittels eines kontrastmittelunterstützten bildgebenden Verfahrens aus, um die HCC-Diagnose zu stellen [7]. Eine bioptische Sicherung erfolgte nur bei Patienten ohne Zirrhose oder bei Herden  $<2$  cm bzw. bei nicht eindeutiger Bildgebung.

Inzwischen wurden Kriterien für die nichtinvasive Diagnose des HCC in Zirrhose durch die Amerikanische Lebergesellschaft (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) und die EASL überarbeitet und als Leitlinienempfehlung 2005, 2011 und 2012 publiziert [2, 5, 6]. Die HCC-Diagnose ist demnach bereits bei Knoten größer 1 cm gesichert, wenn in einer dynamischen, kontrastmittelgestützten Bildgebung sowohl in der arteriellen Phase eine frühe Kontrastmitteleaufnahme als auch in der portalvenösen oder späten Phase ein Auswaschen der fokalen Läsion nachweisbar ist. Aufgrund der oft nicht typischen Darstellung bei kleinen Tumoren zwischen 1 und 2 cm Durchmesser ist in diesen Fällen oft eine zweite Bildgebung oder aber auch eine Biopsie notwendig [18, 30].

Die Serum-AFP-Konzentration als Baustein der nichtinvasiven HCC-Diagnostik wurde in den Leitlinienempfehlungen aufgrund der nur mäßigen Sensitivität (55–70%) und Spezifität (83–92%) dieses Markers aus dem diagnostischen Algorithmus herausgenommen [39]. Hohe oder ansteigende AFP-Konzentrationen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bzw. Zirrhose (ohne entzündlichen Schub) sind jedoch ein starkes Indiz für das Vorliegen eines HCC und stellen damit weiterhin einen hilfreichen Marker für die Diagnosestellung dar. Die Höhe der AFP-Konzentration im Serum besitzt zudem prognostische Bedeutung für das HCC-Rezidivrisiko (z. B. nach Transplantation) und das Therapieansprechen, so dass eine Bestimmung im Rahmen der Transplantationsevaluation

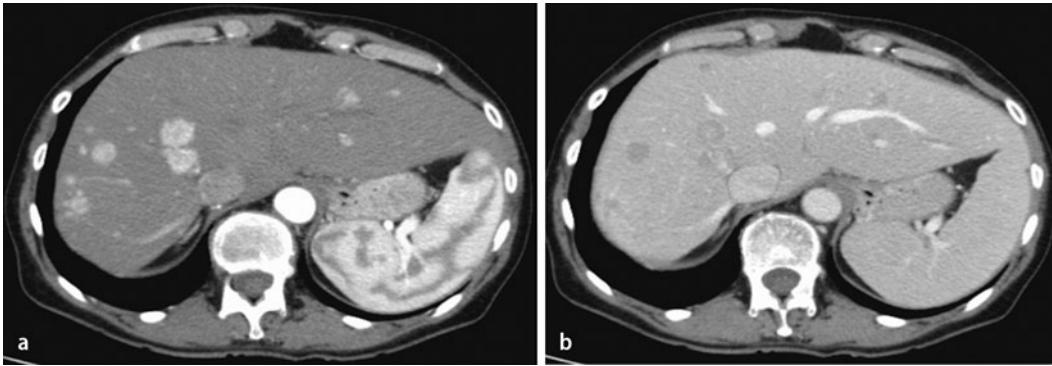
sowie auch zur Verlaufskontrolle sinnvoll erscheint [27].

## Bildgebende Verfahren

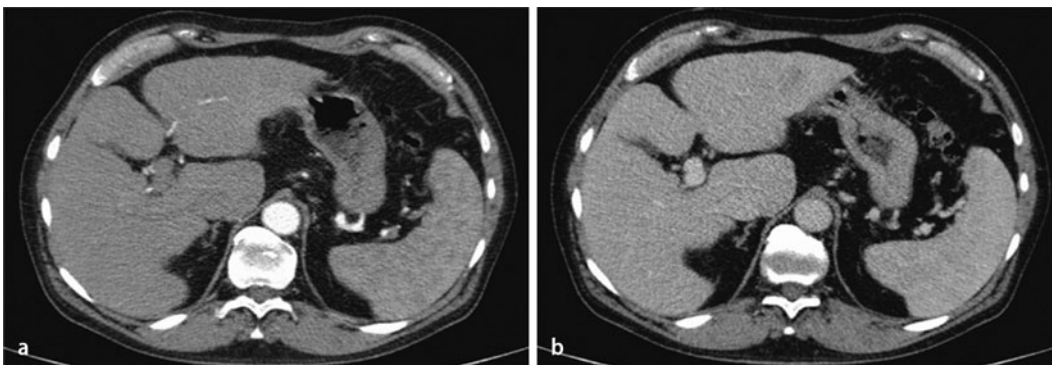
Als bildgebendes Verfahren sollte zur Diagnosestellung nach aktueller Leitlinienempfehlung das 4-phasige Multidetektor-kontrastmittel-CT oder das dynamische mehrphasige MRT gewählt werden [22]. Als diagnostische Kriterien für ein HCC in Zirrhose wird eine arterielle Hypervaskularisation gefolgt von einem Auswaschen in der portalvenösen oder späten Darstellung gefordert (■ Abb. 1). Diese lässt sich jedoch insbesondere bei kleinen HCC ( $<2$  cm) in Abhängigkeit von der individuellen Hepatokarzinogenese aus dysplastischen Foci oder dysplastischen Knoten in etwa 20% der Fälle auch in zwei Bildgebungen nicht nachweisen [4]. Beim kleinen HCC, das aus einem dysplastischen Knoten hervorgeht, liegt oft eine Versorgung über atypische Arterien wie bei „klassischen“ HCC-Läsionen vor. Teils finden sich im kleinen HCC entsprechend einer typischen HCC-Bildgebung Phänomene des „Knoten im Knoten“ sowie „koronares Enhancement“. Frühe Karzinome, die aus dysplastischen Foci hervorgehen, zeigen oft noch eine Versorgung sowohl über portalvenöse, reguläre arterielle als auch atypische arterielle Gefäße [13], so dass eine eindeutige Differenzierung von dysplastischen Knoten aufgrund der Überlappungen in den Perfusionseigenschaften auch mittels dynamischer Bildgebung nicht immer möglich ist (■ Abb. 2).

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Multilokuläres HCC mit typischer Hypervaskularisation. **a** Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase, **b** Auswaschen in der portalvenösen Phase (CT-Untersuchung)



**Abb. 2** ◀ Frühes HCC ohne typische Hypervaskularisation in arterieller (**a**) und portalvenöser (**b**) Kontrastmittelphase im CT

In der MRT-Darstellung ist ein typisches HCC in der T2-gewichteten Sequenz meist von intermediärem bis hyperintensem Signalcharakter, während es in der nativen T1-Wichtung eher iso- bis hypointens erscheint (▣ **Abb. 3a,b**), wohingegen ein atypisches frühes HCC mit unscharfer Randbegrenzung im MRT isointens oder hypointens in der T2-Wichtung erscheinen kann. Neben den klassischen extrazellulären Kontrastmitteln stehen für die MRT-Bildgebung auch leberspezifische (gadoliniumhaltige) Kontrastmittel zur Verfügung (z. B. Gd-EOB-DTPA, Handelsname Primovist; ▣ **Abb. 3c,d**). Diese zeigen in der Spätphase eine Speicherung des Kontrastmittels in gesundem Lebergewebe durch aktive Aufnahme in den Hepatozyten, während maligne Zellen die aktive Aufnahme des Kontrastmittels nicht leisten können und dadurch kontrastmittelfrei bleiben (▣ **Abb. 3e**). Insbesondere für frühe HCCs <2 cm kann durch die leberspezifischen Kontrastmittel eine Verbesserung der Diagnostik erreicht werden – allerdings hat ihre Verwendung bislang keinen Einzug in die aktuellen Leitlinien gehalten.

Auch durch die Kontrastsonographie können Malignitätskriterien einer Leberläsion sowie eine typische Hypervaskula-

risation mit hoher Sensitivität von über 90% nachgewiesen werden. Bei kleinen Läsionen (<2 cm) liegt die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie etwas unter derjenigen des Kontrast-MRTs [18]. Ohne Kontrastmittel lässt sich bereits in der nativen Sonographie bei etwa 60% der fokalen Leberläsionen eine ätiologische Zuordnung treffen, während mit kontrastmittelerstärktem Ultraschall eine diagnostische Treffsicherheit von gut 80% auch bei Herden <2 cm erreicht werden kann [36, 37].

Ein PET-CT ist nicht zur Diagnosesicherung geeignet, da sich nur bei einem Teil der HCCs eine erhöhte Glukoseutilisation nachweisen lässt.

### Histologische Diagnostik

Neben suspekten Leberherden >1 cm mit nicht eindeutiger Bildgebung in Zirrhose sollte eine histologische Sicherung immer bei Patienten mit suspekter Raumforderung, aber ohne Zirrhose angestrebt werden. Jedoch stellen die teils schwierige Erreichbarkeit, Blutungen und Stichkanalmetastasen Schwierigkeiten und Komplikationen der Biopsiegewinnung dar. Die Sensitivität der histologischen Sicherung liegt abhängig von Lokalisation und Grö-

ße zwischen 70 und 90%. Das Risiko einer Stichkanalmetastasierung beträgt dabei 2,7% [33].

Die histologische Diagnose sollte gemäß den Definitionen der internationalen Konsensuskonferenz für hepatozelluläre Neoplasien gestellt werden [3]. Jedoch ist die Unterscheidung zwischen hochgradigen Dysplasien und einem frühen HCC auch für den spezialisierten Pathologen nicht immer einfach [29]. Wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen hochdysplastischen Knoten und frühem HCC stellt die Stromainvasion dar. Zudem zeigen folgende histologische Marker das Vorliegen eines HCC an:

- erhöhte Zelldichte im Vergleich zum umgebenden Gewebe mit erhöhter Kern-Zytoplasma-Ratio,
- unregelmäßige Anzahl von Portalfeldern,
- pseudoglandulärer Aufbau,
- diffuse Fettverteilung,
- ungleiche arterielle Verteilung.

Bei kleinen HCCs, die morphologisch nodulär mit glattem Rand imponieren, liegt histologisch meist ein mäßig differenziertes Karzinom vor. Bei frühen HCC, die aus dysplastischen Foci hervorgehen und morphologisch eine unscharf begrenzte

und vage noduläre Form aufweisen, findet sich oft ein gut differenziertes Karzinom [21].

Zur Unterscheidung zwischen (hoch) dysplastischem Knoten und HCC werden zudem immunhistochemische Marker wie Glypican 3 (GPC3), Heat-Shock-Protein 70 (HSP70; [9, 12]) und Glutaminsynthetase (GS) eingesetzt. Aufgrund der fokalen Expression kann jedoch eine Kombination dieser Marker in der Bewertung der Immunhistochemie notwendig werden [23, 40]. Der positive Nachweis von mindestens zwei der immunhistologischen HCC-Marker besitzt eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 100% für die Diagnose eines HCC [12]. Alternativ zur Immunhistochemie kann die Diagnose durch Genexpressionsanalysen von GPC3, LYVE1 („lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1“) oder Survivin gestützt werden.

**Sonderfall fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom.** Eine Variante des HCC mit anderen klinischen und pathologischen Markern stellt das fibrolamelläre HCC dar, das typischerweise in jungem Patientenalter auftritt (durchschnittliches Erkrankungsalter 25 Jahre). Das fibrolamelläre Karzinom entsteht in nichtzirrhotischer Leber und zeigt keine Assoziation zu den klassischen Risikofaktoren für ein HCC. Eine Verdachtsdiagnose kann oft bereits anhand der Bildgebung aufgrund der typischen Morphologie (bindegewebstypisches Signalverhalten, zentrale Narben) geäußert werden. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Biopsie. Histologisch ist das fibrolamelläre HCC durch große Tumorzellen mit eosinophil granuliertem Zytoplasma, großen vesikulären Nukleoli sowie fibröses Stroma charakterisiert, das in parallelen Lamellen um die Tumorzellen herum angeordnet ist. Zudem bestehen andere immunhistochemische Expressionsmuster als beim klassischen HCC [1].

### Früherkennung

Da die Risikopatienten für die Entwicklung eines HCC gut charakterisiert sind und das HCC im Frühstadium kurativ zu behandeln ist, eignet sich das HCC in besonderer Weise für Früherkennungsstra-

Gastroenterologie 2012 · 7:390–397 DOI 10.1007/s11377-012-0648-z  
© Springer-Verlag 2012

J. Benckert · J. Fuchs · T. Berg

## Diagnostik und Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms

### Zusammenfassung

Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms (HCC) stützt sich bei Patienten ohne Leberzirrhose auf histopathologische Kriterien. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose kann die Diagnose jedoch aufgrund des typischen Kontrastmittelverhaltens meist bereits durch eine Schnittbildgebung gesichert werden, bei der sich eine arterielle Kontrastmittelaufnahme sowie ein Auswaschen des Kontrastmittels in der portalvenösen oder späten Kontrastmittelpase zeigen. Therapieoptionen und Prognose sind abhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung. Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines HCC, wie beim Vorliegen chronischer Lebererkrankungen mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose oder chronischen Hepa-

titisvirusinfektionen vom Typ B (delta) und C, sollten daher regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen erhalten. Neuere epidemiologische Studien belegen auch für die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) ein signifikantes Risiko für die HCC Entwicklung bereits in präzirrhotischen Stadien. Durch regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen mittels konventioneller Sonographie alle 6 Monate kann die HCC bedingte Mortalität signifikant reduziert werden.

### Schlüsselwörter

Risikokriterien · Diagnosekriterien · Kontrastmittelverhalten · Immunhistochemie · Früherkennung

## Diagnosis and surveillance of hepatocellular carcinoma

### Abstract

The diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients without liver cirrhosis is based on histopathological and immunohistological findings. When liver cirrhosis is present HCC can be diagnosed based on typical contrast dynamics in cross-sectional imaging. In contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) HCC shows enrichment of contrast agent in the arterial phase and a typical wash out in the portal venous or late phase. Therapeutic options and prognosis depend on tumor stage at the time of diagnosis. Patients with a higher risk of developing HCC, such as patients with chronic liver diseases with advanced fibrosis or cirrhosis or those with chronic hepatitis B (delta) and C virus infec-

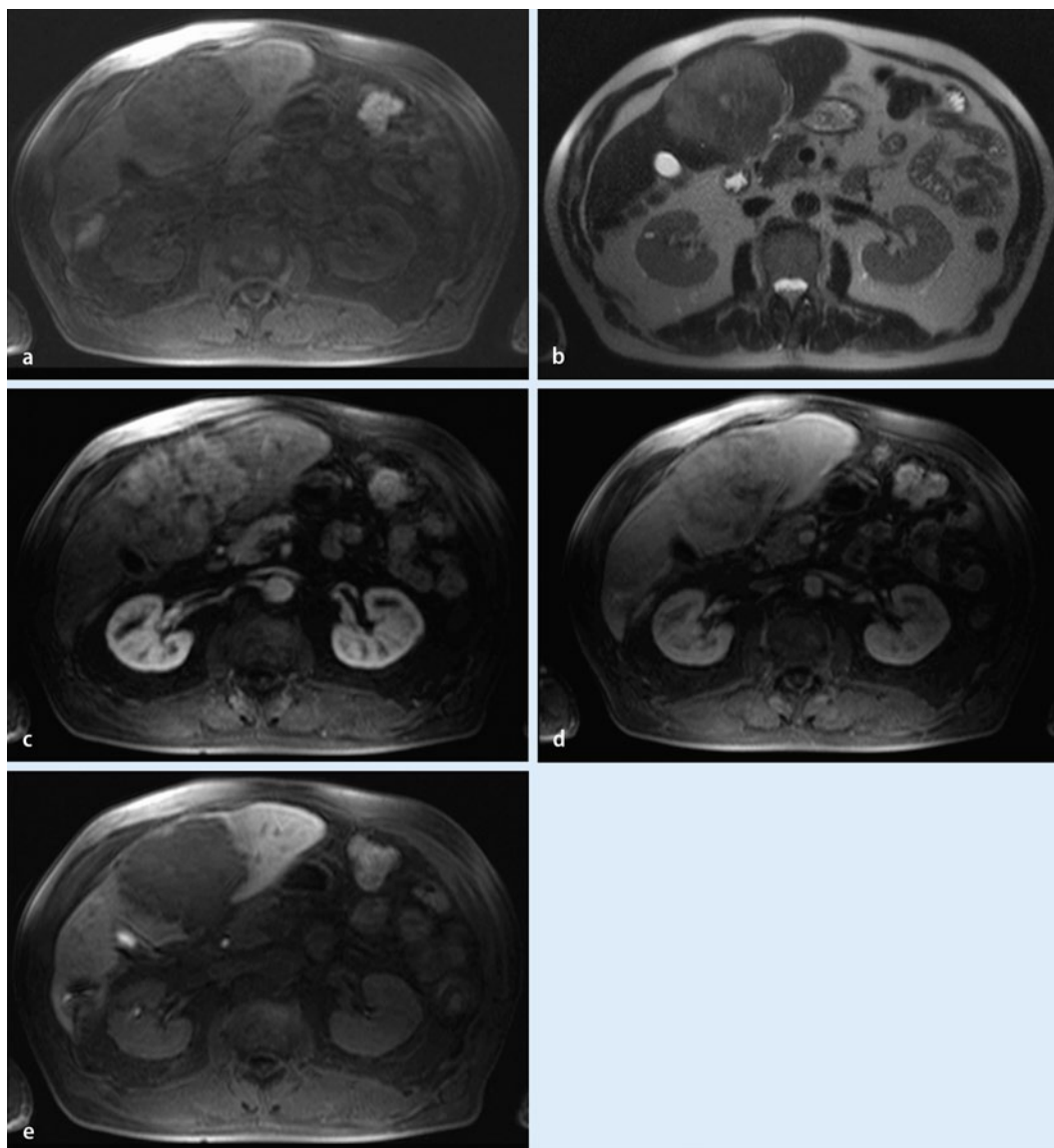
tions should be enrolled in surveillance programs. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was recently recognized as a risk factor for HCC development. Already in precirrhotic stages, surveillance should be performed by conventional ultrasound examination every 6 months. As very small hepatic masses <1 cm do not correlate with HCC in most cases, follow-up examinations should be performed promptly. Regular surveillance examinations can significantly reduce HCC-related mortality.

### Keywords

Risk criteria · Diagnostic techniques · Contrast dynamics · Immunohistochemistry · Preventive medicine

tegien. Durch regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen kann die HCC-bedingte Mortalität um knapp 40% reduziert werden [42]. Jedoch wird derzeit leider nur ein geringer Anteil der Patienten (10–30%) nach Diagnose einer Leberzirrhose in Überwachungsuntersuchungen eingeschlossen [10, 16, 31]. Eine Diagnosesicherung bereits in frühen Stadien ist jedoch erstrebenswert, da es bereits bei Tumoren >2 cm zu einem deutlichen Anstieg der mikrovaskulären Invasion und von Satellitenmetastasierungen kommt [28]. Aktuell werden noch weniger als 30% der Pa-

tienten in einem HCC-Stadium diagnostiziert, in dem eine Resektion, eine lokal-ablative Therapie (Radiofrequenzablation, RFA) oder Transplantation als kurative Therapie durchgeführt werden kann [26]. In Europa und Nordamerika werden etwa 5–10% der Patienten in sehr frühem Stadium (BCLC-Stadium 0) diagnostiziert, während in Japan bei großflächig eingeführten Überwachungsprogrammen bereits annähernd 30% der Patienten in diesem Stadium diagnostiziert werden [20].



**Abb. 3** ◀ Unifokales HCC, MRT-Darstellung (Segment IV) in der nativen T1- (a) und T2-Wichtung (b). Die dynamische Kontrastmitteldarstellung zeigt eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase (c) sowie ein Auswaschen in der portalvenösen Phase (d). Mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA, Handelsname Primovist) kommt das HCC in der Spätphase durch den Speicherdefekt der malignen Zellen hypointens kontrastreich zur Darstellung (e)

» Durch regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen kann die HCC-bedingte Mortalität deutlich reduziert werden

Aufgrund der erhöhten Inzidenz eines HCC bei bestehender Zirrhose [14, 15] sollten alle Patienten mit Leberzirrhose unabhängig von der Genese der Erkrankung, bei denen potenziell Therapieoptionen bestehen, in ein Vorsorgeprogramm eingeschlossen werden. Die chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion stellt unabhängig von einer Zirrhoseentstehung ein HCC-Risiko dar, so dass Patienten mit Hepatitis B ebenfalls regelmäßig untersucht werden sollten. Unter einer

erfolgreichen antiviralen Therapie sinkt das HCC-Risiko, normalisiert sich jedoch nicht vollständig, so dass auch unter bzw. nach Therapie weitere HCC-Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden sollten.

Neuere epidemiologische Studien belegen auch für die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) bzw. die nichtalkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“, NAFLD) ein signifikantes Risiko für die HCC-Entwicklung bereits in präzirrhotischen Stadien [17, 31, 41]. Auch Diabetes mellitus liegt als weiterer Risikofaktor bei einem großen Anteil der HCC-Patienten in Industrieländern vor [31]. Empfehlungen zum HCC-Screening für Patienten mit NASH sind bisher noch nicht eta-

bliert. Aufgrund der existierenden Daten ist bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Alter >50–60 Jahre, männliches Geschlecht, Übergewicht und Diabetes mellitus) ein Screening analog zum Vorgehen bei Patienten mit Zirrhose vertretbar. Auch bei Patienten mit seltenen Stoffwechselerkrankungen wie Glykogenspeichererkrankungen und Hämochromatose besteht bereits in präzirrhotischen Stadien ein erhöhtes HCC-Risiko, so dass auch diese Patienten unabhängig vom Fibrosestadium in ein Überwachungsprogramm aufgenommen werden sollten.

Für die Früherkennung stehen bildgebende und serologische Untersuchungen zur Verfügung.

Hier steht eine Anzeige.



## Bildgebende Untersuchungen

Als sowohl nichtinvasive als auch günstige diagnostische Methode dient bei der Früherkennung und Überwachung von gefährdeten Patientengruppen die konventionelle Sonographie.

Eine aktuelle Metaanalyse konnte insgesamt eine gute gepoolte Sensitivität von 94% (Spezifität >90%) der Methode bestätigen. Bei frühen Tumorstadien besteht jedoch eine deutlich geringere Sensitivität [34]. Für die Früherkennung bedarf es daher insbesondere aufgrund der oft schwierigen Unterscheidung zwischen Regeneratknötchen bei Zirrhose, dysplastischem Knötchen und frühem HCC geübter Untersucher [32]. Ein Untersuchungsintervall von 6 Monaten zeigte in einer Metaanalyse deutlich bessere Sensitivität als eine jährliche Kontrolle [34].

CT oder dynamisches MRT haben sich aufgrund der kostenintensiven Untersuchung sowie der Strahlenbelastung beim CT als Screeninguntersuchungen nicht durchgesetzt. Sie sollten jedoch in Erwägung gezogen werden, wenn aufgrund von technischen Schwierigkeiten die Durchführung einer aussagekräftigen Ultraschalluntersuchung nicht möglich ist oder sich ein kontinuierlicher Anstieg der AFP-Konzentrationen ohne sonographisches Korrelat zeigt. Auch bei Patienten, die sich aufgrund eines HCC in Zirrhose auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden, sollten MRT- oder CT-gestützte Schnittbildgebungen für die Verlaufskontrolle mit in das diagnostische Spektrum einbezogen werden.

Bei Patienten mit sonographischem Nachweis eines HCC-suspekten Knötchens <1 cm ebenso wie bei Patienten nach Leberresektion bei HCC sollte bereits nach ca. 3 Monaten eine Verlaufskontrolle durchgeführt werden [28].

## Serologische Marker

Die regelmäßige Kontrolle der Serum-AFP-Konzentration als Screeningtest zur Früherkennung des HCC hat sich in den letzten Jahren als Standard etabliert [5, 7, 8]. Nachteil der AFP-Bestimmung liegt jedoch in der mäßigen Sensitivität und Spezifität. Ein gering erhöhtes AFP hat zwar eine hohe Sensitivität, jedoch nur gerin-

ge Spezifität, da auch eine vermehrte entzündliche Aktivität einer chronischen viralen Hepatitis oder auch eine Progredienz der zugrunde liegenden Lebererkrankung zu einem Anstieg des AFP führen kann [11]. Bei deutlich erhöhtem AFP (>200 ng/ml) besteht eine bessere Spezifität bei einer Sensitivität von nur noch 22% [38]. Dennoch werden etwa 40% der frühen HCCs aufgrund eines steigenden AFP-Wertes erkannt [24].

Weitere Serummarker wie DCP (Des-carboxyprothrombin) [19] oder AFP-L3-Fraktion (glykosyliertes AFP; [35]) wurden allein oder in Kombination für die Früherkennung des HCC evaluiert. Etwa 20–30% der Patienten mit erhöhtem AFP weisen auch eine erhöhte AFP-L3-Fraktion auf, die mit einer schlechteren Prognose, Fernmetastasierung und erhöhten Rezidivraten assoziiert ist. Jedoch konnte bislang keiner der Marker deutliche diagnostische Vorteile gegenüber der AFP-Bestimmung zeigen.

Die aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien [2, 6] empfehlen die Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen alle 6 Monate bei Patienten mit erhöhtem Risiko allein mittels Ultraschall. Prospektive Studien, die die Effektivität des HCC-Screenings bestätigten, haben jedoch sowohl Sonographie als auch AFP-Bestimmungen eingesetzt [42]. Vor diesem Hintergrund sowie der Tatsache, dass die empfohlenen sonographischen HCC-Surveillance-Raten in der Praxis kaum erreicht werden und die Qualität des Ultraschalls variabel ist, halten wir eine zusätzliche Bestimmung der AFP-Konzentrationen durchaus weiterhin für sinnvoll [14, 15, 25].

## Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit Leberzirrhose sichert der Nachweis einer Raumforderung >1 cm mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen des Kontrastmittels in der portalvenösen oder späten Phase im dynamischen CT oder MRT die Diagnose eines HCC.
- Eine histologische Sicherung muss bei Patienten ohne zugrunde liegende Zirrhose oder unklarem Befund in der Bildgebung angestrebt werden.

- Herde <1 cm können zunächst nach 3–4 Monaten kontrolliert werden.
- Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines HCC (d. h. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose, mit Hepatitis-B-Virus-Infektion sowie Patienten mit bestimmten Stoffwechselerkrankungen wie z. B. Glykogenosen) sollten regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung erhalten. Patienten mit NASH/NAFLD sollten bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren ebenfalls in Früherkennungsuntersuchungen einbezogen werden.
- Vorsorgeuntersuchungen sollten alle 6 Monate mittels Ultraschall erfolgen. Die Bestimmung von AFP im Serum wird aktuell nicht mehr empfohlen. Dennoch halten wir die AFP-Bestimmung und die Berücksichtigung der Dynamik dieses Parameters im Verlauf für eine wichtige Maßnahme in der Surveillance von Patienten mit HCC-Risiko.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. T. Berg

Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstr. 20, 04109 Leipzig  
thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de

**Interessenkonflikt.** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Abdul-AI HM, Wang G, Makhlof HR et al (2010) Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison with conventional hepatocellular carcinoma. *Int J Surg Pathol* 18: 313–318
2. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines (2012) Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 48: 599–641
3. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (2009) Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49: 658–664
4. Bolondi L, Gaiani S, Celli N et al (2005) Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 27–34
5. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208–1236
6. Bruix J, Sherman M (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020–1022

7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European association for the study of the liver. *J Hepatol* 35: 421–430
8. Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE et al (1999) Guidelines of the German society of digestive and metabolic diseases for diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. German society of digestive and metabolic diseases. *Z Gastroenterol* 37: 353–365
9. Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K et al (2003) Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 37: 198–207
10. Davila JA, Henderson L, Kramer JR et al (2011) Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 154: 85–93
11. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al (2005) Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 43: 434–441
12. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN et al (2007) Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 45: 725–734
13. Efremidis SC, Hytiroglou P, Matsui O (2007) Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges. *Eur Radiol* 17: 2969–2982
14. El-Serag HB (2011) Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 365: 1118–1127
15. El-Serag HB, Davila JA (2011) Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therap Adv Gastroenterol* 4: 5–10
16. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ et al (2011) Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 60: 992–997
17. Ertle J, Dechene A, Sowa JP et al (2011) Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 128: 2436–2443
18. Forner A, Vilana R, Ayuso C et al (2008) Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47: 97–104
19. Koike Y, Shiratori Y, Sato S et al (2001) Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 91: 561–569
20. Kudo M (2007) Review of 4th single topic conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 37 (Suppl 2): 83–87
21. Kudo M, Izumi N, Kokudo N et al (2011) Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 29: 339–364
22. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C et al (2005) Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 25: 162–170
23. Libbrecht L, Severi T, Cassiman D et al (2006) Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 30: 1405–1411
24. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE et al (2010) Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 138: 493–502
25. Marrero JA, El-Serag HB (2011) Alpha-fetoprotein should be included in the hepatocellular carcinoma surveillance guidelines of the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 53: 1060–1061 (author reply 1061–1062)
26. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al (2005) Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 41: 707–716
27. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T et al (2012) Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 57: 101–107
28. Roskams T (2011) Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 15: 245–259
29. Roskams T, Kojiro M (2010) Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 30: 17–25
30. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M et al (2010) The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 59: 638–644
31. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E et al (2010) Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Current medical research and opinion* 26: 2183–2191
32. Sato T, Tateishi R, Yoshida H et al (2009) Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hep Intl* 3: 544–550
33. Silva MA, Hegab B, Hyde C et al (2008) Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 57: 1592–1596
34. Singal A, Volk ML, Waljee A et al (2009) Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 30: 37–47
35. Sterling RK, Jeffers L, Gordon F et al (2007) Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 102: 2196–2205
36. Strobel D, Bernatik T, Blank W et al (2011) Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (<math>\leq 20\text{ mm}</math>) and subcentimetric (<math>\leq 10\text{ mm}</math>) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 32: 593–597
37. Strobel DB, Bernatik T (2006) Diagnostik bei fokalen Leberläsionen. *Dtsch Arztebl* 103: 789–793
38. Trevisani F, D'intino PE, Morselli-Labate AM et al (2001) Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 34: 570–575
39. Trojan J, Raedle J, Zeuzem S (1998) Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular carcinoma after treatment. *Digestion* 59 (Suppl 2): 72–74
40. Wang XY, Degos F, Dubois S et al (2006) Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 37: 1435–1441
41. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S et al (2011) Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 54: 463–471
42. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY (2004) Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130: 417–422

## Erhöhte Sterberate durch nichthepatische Ursachen bei chronischen HCV-Infektionen

Durch chronische Infektionen mit Hepatitis-C-Viren (HCV) wird die Sterberate nicht nur infolge von Leberschädigungen erhöht. So erhöhen extrahepatische Ursachen die Sterberate um 35%. Das hat eine Kohortenstudie aus Taiwan mit knapp 24.000 Teilnehmern im Alter von 30 bis 65 Jahren und einer Beobachtungszeit von 16 Jahren ergeben (*J Inf Dis* 2012; 206: 469). Die Sterberate durch Krebserkrankungen war erhöht, z. B. bis um das 8-fache für Schilddrüsenkrebs. Für kreislaufbedingte Ursachen war eine 50%ige Erhöhung der Sterberate detektierbar. Die Gesamtsterberate war gegenüber jenen Teilnehmern ohne chronische HCV-Infektion fast verdoppelt. Die hepatisch bedingte Sterberate lag um den Faktor 13 höher.

Die erhöhten Sterberaten gelten dabei nur für Teilnehmer, bei denen HCV-RNA nachweisbar war, also tatsächlich eine chronische Hepatitis C vorlag. Waren nur HCV-Antikörper nachweisbar, gab es keine Unterschiede zu den Kontrollpersonen.

Es wurde darauf hingewiesen, dass die Screeningstrategie von Risikogruppen, um die HCV-bedingte Sterberate in der Bevölkerung zu senken, versagt habe. Eine Ausweitung der Tests auf alle Menschen, die zwischen 1945 und 1965 geboren wurden, könnte mehr Erfolg bringen. Eine solche Strategie wurde vor kurzem von der US-Seuchenbehörde CDC empfohlen. Dass sich ein ausgeweitetes Screening auch in Deutschland lohnen könne, deutet eine Studie aus Berlin und Frankfurt am Main an. Hier wurde eine HCV-Seroprävalenzrate von 1,6% ermittelt. Das ist viermal so hoch wie bisherige Schätzungen (*Plos One* 2012; 7: e41206). Die Deutsche Leberhilfe e.V. setzt sich daher für vermehrte Tests ein. Da bei vielen Patienten mit Virus-Hepatitis der ALT(GPT)-Wert erhöht ist, könnte ein solcher Test ein geeigneter Screeningparameter sein. Entsprechende Studiendaten werden für Herbst 2012 erwartet.

Quelle: Deutsche Leberhilfe e.V., [www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org)