



Epidemiologie und Pathogenese des HCC

Dritthäufigste Tumormortalitätsursache

Die Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) steigt in Europa und Nordamerika und wird voraussichtlich bis mindestens 2030 weiter zunehmen. Hauptsächlich ist die Zunahme der Zirrhoseinzidenz durch chronische Hepatitis C, Alkoholabusus und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In unseren Breiten entstehen die meisten HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose, die als wichtigste präkanzeröse Läsion angesehen werden muss. HCCs in nicht-zirrhatischen Lebern sind jedoch durchaus möglich.

Während in sogenannten «Hoch-Inzidenz»-Regionen wie Südostasien und Afrika ein leichter Rückgang der HCC-Inzidenz verzeichnet wird, steigt sie in Regionen mit üblicherweise niedriger Inzidenz wie Europa und Nordamerika. Pro Jahr kommt es weltweit zu mehr als 600.000 Neuerkrankungen, was etwa 5,6% aller bösartigen Tumoren ausmacht. Das HCC ist mittlerweile die am raschesten zunehmende Ursache einer Krebsmortalität, der 5.-häufigste Tumor und die 3.-häufigste Tumormortalitätsursache. Mit einem weiteren Inzidenzanstieg ist zu rechnen, wobei die betroffenen Patienten nicht nur zahlreicher, sondern auch älter sein werden, was die Therapiemöglichkeiten einschränkt (siehe Abbildung).

Zirrhose plus Kofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für das HCC in Europa und Nordamerika ist die Leberzirrhose infolge einer chronisch-fibrosierenden Lebererkrankung, wobei nicht alle Leberkrankheiten, die zur Zirrhose führen, gleich stark zum HCC prädisponieren. Besonders hoch ist das Risiko für ein HCC, wenn die Leberzirrhose durch chronische Hepatitis C und B sowie durch eine Hämochromatose bedingt ist, etwas niedriger, wenn Alkohol oder NAFLD zur Zirrhose geführt haben. Sehr niedrig ist das Risiko bei Leberzirrhosen durch autoimmune Hepatitis und primär-biliäre Cholangiopathie (PBC). Aber es existieren Kasuistiken und Fallserien, die klar zeigen, dass die Leberzirrhose zwar eine hinreichende, aber nicht notwendige Präkanzerose ist. In Asien und Afrika spielen chronische Hepatitis B und nutritive Belastung durch Aflatoxin B1 eine grosse Rolle. Eine zunehmende kofaktorielle Rolle bei der Entstehung des HCC spielen Manifestationen des metabolischen Syndroms wie Adipositas und Diabetes mellitus, während Ernährungsfaktoren als Modulatoren des HCC-Risikos in westlichen Ländern eher untergeordnet sind. Allerdings zeigen mehrere Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien eine dosisabhängige Reduktion des HCC-Risikos durch Kaffeegenuss mit dem höchsten Reduktionseffekt um 75% ab 5 Tassen täglich.

Zahlreiche Untersuchungen haben – meist mittels Fallkontrollstudien – eine mögliche Assoziation zwischen dem HCC und bestimmten Genvarianten (Polymorphismen) gesucht. Kandidatengene dieser hypothesengetriebenen Studien waren solche, deren Genprodukte beim Alkoholmetabolismus, bei der antioxidativen Abwehr, Inflammation, Zellproliferation, DNA-Reparatur oder Karzinogendegradation wichtig sind. Die durchgeführten Studien weisen überwiegend kleine Fallzahlen, retrospektives Design, inkomplette Phänotypisierungen und unzureichende multivariate Analysen auf, sodass bisher kein genetischer Marker als gesichert gilt.

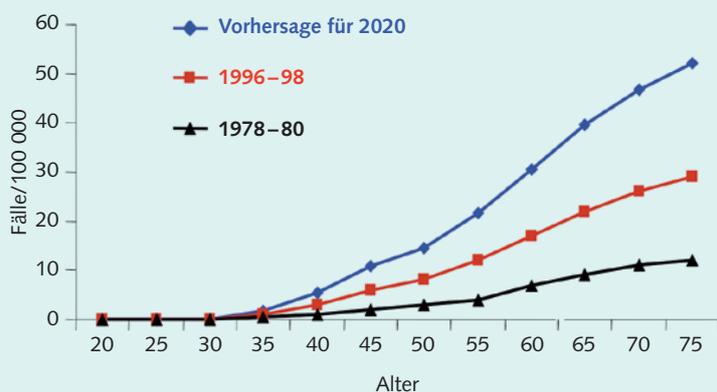


Abb.: Inzidenz und Altersverteilung beim HCC

Die Extrapolation der derzeitigen Inzidenz auf die kommenden Jahre lässt einen deutlichen Anstieg der HCC-Häufigkeit erwarten.

Molekulare Mechanismen der HCC-Pathogenese

In der Hepatokarzinogenese sind zahlreiche molekulare Mechanismen verändert, die Hepatomzellen einen Wachstums- und Proliferationsvorteil verschaffen (siehe auch Titelbild). Bei einigen entsteht dabei durch DNA-Sequenzänderung (Mutationen) eine vermehrte Resistenz gegenüber Apoptose, wodurch Tumorzellen vermehrt proliferieren und weniger leicht absterben. Dies ist klassischerweise bei Änderungen des p53-Tumorsuppressorgens der Fall, was bei 20–50% der HCCs zu beobachten ist. In mehr als 60% der Fälle findet man einen Heterozygotie-Verlust im Gen, welches den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (IGFR2) kodiert. Dadurch geht der proliferationshem-

mende Effekt dieses Rezeptors verloren und Hepatomzellen zeigen bei gleichzeitiger Überexpression von IGF2 eine Hyperproliferation. Andere die Zellproliferation hemmende Regulatoren sind der Retinoblastom-(Rb)-Signalweg, welcher in 80% aller HCCs aberrant ist, und eine Überexpression von Gankyrin, welches Rb und p53 inhibiert. Letzteres ist in nahezu allen humanen HCCs nachweisbar. Weitere wichtige molekulare Veränderungen schliessen aberrante Seneszenz (Telomerverkürzung), mutierte Onkogen-(MYC, PI3K/Akt, Pten) und Entwicklungs-Signalwege (Wnt/ β -Catenin, Hedgehog, MET) ein. Microarray-Analysen zeigen allerdings, dass die molekularen Veränderungen je nach zugrunde liegender Lebererkrankung unterschiedlich sein können.

(Fortsetzung von Seite 3)

Leberspezifische KM in der MRT

Die MRT bietet im Vergleich zur CT einen deutlich höheren intrinsischen Weichteilkontrast. Neben den klassischen Darstellungen (T1w, T2w) stehen aufgrund technischer Fortschritte heute auch atemangehaltene Sequenzen zur Verfügung, die ebenfalls dynamische Darstellungen ermöglichen. Da hier keine ionisierende Strahlung anfällt, werden neben den nicht-contrastverstärkten Sequenzen noch die arterielle, portalvenöse und zusätzlich verschiedene Parenchymphasen nach Kontrastmittelanwendung durchgeführt (siehe Abbildung 2). Diese tragen zur Charakterisierung intrahepatischer Läsionen bei.

Die Frage, ob eine CT und/oder MRT durchgeführt wird, hängt von den individuellen technischen Möglichkeiten und Erfahrungen der jeweiligen Institution ab. In der MRT-Diagnostik gibt es neben den klassischen Gadolinium-Chelaten (GD) auch hepatospezifische Kontrastmittel (KM) wie Ferrumoxide (SPIO, USPIO) und Mangan-Chelate. Diese Substanzen werden per Kurzinfusion verabreicht und verstoffwechselt. In einer anschließenden MRT-Untersuchung kommt nicht lebereigenes Gewebe bei Verwendung von SPIO/USPIO hyperintens und bei der Verwendung von Mangan hypointens zur Darstellung. In jüngerer Zeit gibt es auch GD-basierte leberspezifische Kontrastmittel (GD-BOPTA, GD-EOB-DTPA), die als Bolus injiziert sowohl die KM-Dynamik wie auch in Spätphasen (10–40 Minuten) die leberspezifische Darstellung ermöglichen.

Schwierig zu differenzieren bleiben diffuse HCCs, die akzentuierte konfluierende Fibroseareale vortäuschen

können. Ebenso schwierig abzugrenzen sind hoch differenzierte HCCs, die auch in der histopathologischen Aufarbeitung normale Leberzellen imitieren können. In jedem Fall erfordert die Komplexität der Grunderkrankung und Erscheinungsform in der Bildgebung eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit am Zentrum, um mit den modernen bildgebenden und therapeutischen Möglichkeiten wissenschaftlich und patientenorientiert handeln zu können.

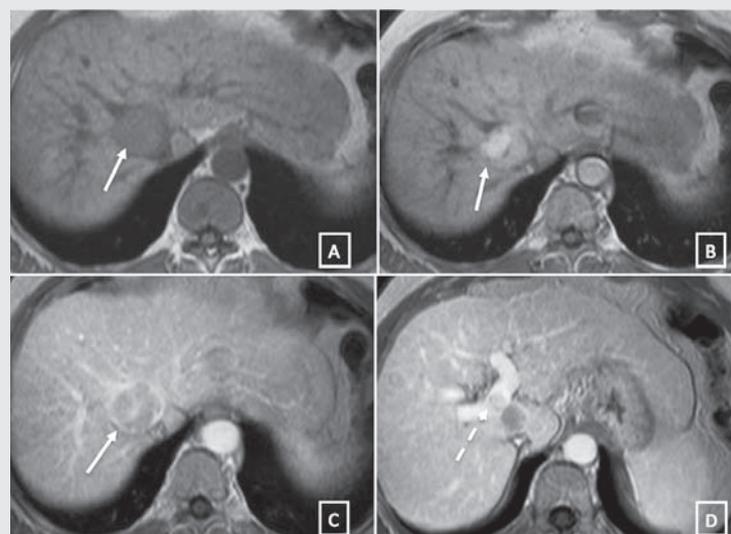


Abb. 2: Dynamische Darstellung eines HCC in der MRT
A: nicht kontrastverstärkte Darstellung; B: arterielle Phase mit hypervaskularisierten Tumoranteilen; C: Auswascheffekt (Pfeile); D: Pfortaderteilthrombose durch Tumorinvasion (unterbrochener Pfeil)