

# Das hepatozelluläre Karzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Klinik

J. Eick, W. Ring, C. Schwertner, J. Steinberg und H. Scherübl

*Klinik für Gastroenterologie und Gastrointestinale Onkologie, Vivantes-Klinikum Am Urban, Berlin*

## Schlüsselwörter

Leberzellkarzinom – Leberzirrhose – chronische Hepatitis C – chronische Hepatitis B – Hämochromatose – nichtalkoholische Steatohepatitis – Alkohol – Aflatoxin

## Key words

■■■

fehlen!

## Das hepatozelluläre Karzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Klinik

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Leberzellkrebs und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache weltweit. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten drastisch angestiegen; derzeit versterben weltweit jedes Jahr ca. 600.000 Menschen an einem HCC. Der in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende Anstieg der Inzidenzen des HCCs erklärt sich vor allem durch die zunehmende Zahl von Patienten mit einer Leberzirrhose. Die Leberzirrhose ist klinisch als Präkanzerose des HCCs einzustufen. Die Leberzirrhose entsteht in den westlichen Industrienationen zumeist auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-C-Infektion, einer Alkoholkrankheit, einer chronischen Hepatitis B, einer Hämochromatose oder einer nichtalkoholischen Steatohepatitis-Zirrhose. Aufgrund der signifikanten Fortschritte der klinischen Hepatologie und der damit verbundenen erhöhten Lebenserwartung erleben heutzutage viele Leberzirrotiker das HCC als Spätkomplikation. Da das HCC zumeist keine spezifischen klinischen Symptome verursacht, sollte bei allen Patienten mit bisher stabilem Verlauf einer Lebererkrankung bei Zeichen der Dekompensation verstärkt nach einem HCC gefahndet werden. Generell ist bei Leberzirrhose, insbesondere wenn sie nicht auf dem Boden eines fortgesetzten Alkoholabusus entstanden ist, die HCC-Überwachung anzuraten.

## Engl. Titel ■■■ und

■■■ engl Abstract fehlen!

## Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, Leberzellkarzinom) ist der häufigste primäre Leberzellkrebs und mittlerweile weltweit der fünfthäufigste Tumor bei Männern sowie der achthäufigste Tumor bei Frauen [5], wobei Männer 2- bis 8-mal häufiger als Frauen betroffen sind [42]. Weltweit ist das HCC die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache [23].

Die Inzidenz neuer Fälle weltweit ist insgesamt deutlich ansteigend und beträgt zwischen 500.000 – 1.000.000/Jahr, wobei derzeit ca. 600.000 Menschen jährlich weltweit an einem HCC versterben [31, 34, 36]. Global betrachtet finden sich allerdings deutliche Unterschiede in den Inzidenzen (Abb. 1).

Die höchsten Inzidenzraten von > 20/100.000 finden sich in Ostasien und im subäquatorialen Afrika, gefolgt von Lateinamerika, Italien und Spanien und Ländern mit mittlerem Risiko (5 – 10/100.000): Frankreich, Großbritannien und Deutschland. In den USA, Kanada und Skandinavien sind die Inzidenzen zurzeit noch bei unter 5/100.000 [5, 22, 34].

Auffällig ist der in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende deutliche Anstieg der Inzidenzen in den westlichen Industrienationen, während die Inzidenzen in den Entwicklungsländern rückläufig sind [18, 28].

In den USA ist ein Anstieg der Inzidenz um 80% in den letzten 20 Jahren beschrieben

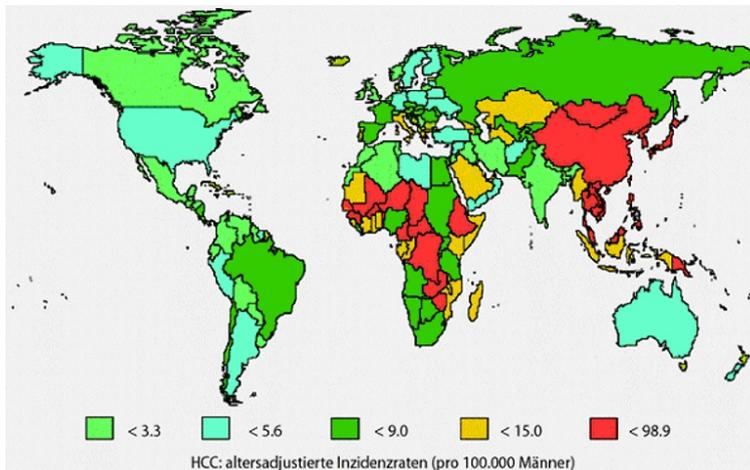


Abb. 1. Unterschiedliche Inzidenzen des HCCs in verschiedenen Regionen der Welt [4].

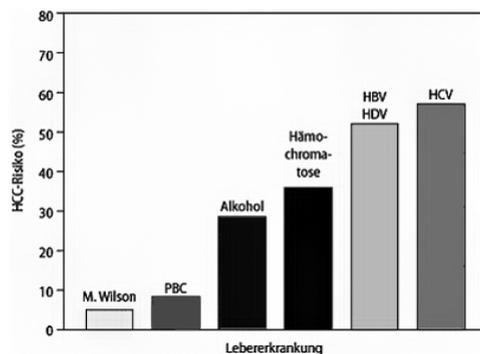


Abb. 2. Die Risikopotenzierung der HCC-Entstehung hängt von der Ätiologie der Leberzirrhose ab [4].

worden (Inzidenz 1976 – 1980: 1,4/100.000; Inzidenz 1991 – 1995: 2,4/100.000) [18, 19]. Auch in Europa ist über eine Zunahme der Häufigkeit des HCCs für Großbritannien [43], Italien [38], Frankreich [16] und Schweden [24] berichtet worden.

Für Deutschland wurde 2006 erstmals eine Auswertung der Krebsregister der Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und Berlin vorgenommen und eine auf die Weltbevölkerung altersstandardisierte Inzidenz berechnet: Hier konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenzen des HCCs von 3,6/100.000 im Jahr 1976 auf 5,7/100.000 im Jahr 2002 nachgewiesen werden [35].

Erklärt wird der Anstieg der Inzidenzen in den westlichen Industrienationen neben dem Zuzug von Immigranten aus Hochinzidenz-

ländern vor allem mit der Zunahme der Patienten mit Leberzirrhose.

Das HCC entsteht hierzulande zumeist auf dem Boden einer Leberzirrhose als Folge einer chronischen Hepatitis-C-Infektion [17, 18, 19, 20, 44], einer chronischen Hepatitis-B-Infektion, einer alkoholbedingten Leberzirrhose, einer Hämochromatose oder einer nichtalkoholischen Steatohepatitis-Zirrhose (NASH-Zirrhose). Aufgrund der signifikanten Fortschritte der klinischen Hepatologie ist in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung der Patienten mit Leberzirrhose erheblich gestiegen [35]; als Wermutstropfen dieses medizinischen Fortschrittes erleben heutzutage nun viele Leberzirrotiker das HCC als Spätkomplikation.

In den Entwicklungsländern spielt die chronische Hepatitis-B-Infektion epidemiologisch die entscheidende Rolle; nach Einführung von Impfprogrammen sind die Hepatitis-B-Infektionen tendenziell rückläufig [18, 26].

Da das HCV-assoziierte HCC erst nach einer Latenzzeit von 20 – 30 Jahren nach Infektion auftritt, ist angesichts der in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts stattgehabten Zunahme der HCV-Infektionsraten mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz des HCCs in den westlichen Industriestaaten zu rechnen [23, 31].

## Pathogenese

Mehr als 80% der HCCs entstehen in westlichen Ländern auf dem Boden einer Leberzirrhose. Diese ist damit der Hauptrisikofaktor und klinisch als Präkanzerose einzuordnen [37].

Somit sind alle zu einer Leberzirrhose führenden Erkrankungen als Risikofaktor für das Auftreten eines HCCs zu beachten, wobei allerdings Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B, einer chronischen Hepatitis C, einer Hämochromatose oder eines Alkoholmissbrauchs ein besonders hohes Risiko aufweisen, ein HCC zu entwickeln. Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), einer primär biliären Zirrhose (PBC) und eines Morbus Wilson erkranken deutlich seltener an einem HCC [4] (Abb. 2).

Tab. 1. Hauptrisikofaktoren für die HCC-Entstehung.

Virale Genese	Chronische Hepatitis B oder B/D Chronische Hepatitis C
Toxisch	Alkohol Aflatoxin B1 Nikotin
Metabolisch	Hämochromatose Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) Adipositas (BMI > 35) Diabetes mellitus Insulinresistenz (Medikamente)
Seltenere Ursachen	Autoimmunhepatitis Primär biliäre Zirrhose (PBC) Tyrosinämie M. Wilson Alpha1-Antitrypsinmangel Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die weiteren Risikogruppen lassen sich in virale, metabolische, toxische und immunmodulierte Faktoren einteilen (Tab. 1).

Die wichtigsten Risikofaktoren werden im Folgenden einzeln dargestellt:

### *Hepatitis B*

In China, Süd- und Südostasien ist die chronische Hepatitis-B-Infektion weiterhin der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines HCCs. In diesen Ländern wurden und werden viele Neugeborene bei der Geburt infiziert [29, 33].

Im Gegensatz zur chronischen Hepatitis C kann bei der chronischen Hepatitis B das HCC auch ohne die Ausbildung einer Leberzirrhose entstehen; das Hepatitis-B-Virus und die ausgelöste Entzündungsreaktion wirken direkt karzinogen [26]. Die Viruslast (HBV-DNA im Serum) korreliert dabei mit dem HCC-Risiko [10]. Das HCC-Risiko hängt zudem vom Alter des Patienten (> 60 Jahre), von dem Vorliegen einer Leberzirrhose, einer erhöhten GPT und zusätzlichem Alkoholkonsum ab [9].

Durch großangelegte HBV-Massenimpfungen, wie zum Beispiel in Taiwan, konnte und kann in Endemiegebieten die Häufigkeit

des HCCs deutlich verringert werden [8, 32]. Im Falle der chronischen Hepatitis-B-Infektion kann das HCC-Risiko durch die antivirale Behandlung deutlich gesenkt werden [40].

### *Hepatitis C*

Die chronische Hepatitis C ist zurzeit in Japan, in Westeuropa und in Nordamerika der wesentliche Risikofaktor für ein HCC [31]. In den USA ist die chronische Hepatitis C für ein Drittel aller HCC-Fälle verantwortlich [15]. In Europa ist die geografische Verteilung des HCCs ebenfalls eng mit der Inzidenz der chronischen Hepatitis-C-Infektion korreliert und es besteht ein deutliches Süd-Nord-Gefälle mit den meisten HCV-Infizierten in Italien, Spanien, Frankreich und der Schweiz [35, 46].

Das Auftreten eines HCCs ist bei der chronischen Hepatitis C im Gegensatz zur chronischen Hepatitis B (fast) immer an das Vorliegen einer Leberzirrhose gebunden. Diese entsteht bei der chronischen Hepatitis C nach etwa 20 Jahren, während das HCC später, also erst 20 – 30 Jahre nach der HCV-Infektion auftritt [31, 35].

Es wird vermutet, dass durch den langsamen und langandauernden Prozess der Entzündung, gefolgt von der Fibrose- und Zirrhosebildung, Chromosomenschädigungen entstehen, die letztlich die hepatozelluläre Krebsentstehung initiieren [2, 41].

Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Alkoholabusus, Hämochromatose, Koinfektion mit HBV, Nikotinabusus, nichtalkoholischer Steatohepatitis oder HIV-Infektion potenziert sich oftmals das HCC-Risiko der einzelnen Faktoren [29, 31].

### *Alkohol, Nikotin und Kaffee*

Bei den toxischen Ursachen steht in den westlichen Industriestaaten der Alkoholkonsum an erster Stelle. In Ländern wie Frankreich ist Alkohol immer noch der Hauptgrund für die Entwicklung einer Zirrhose und eines HCCs [27]. Die karzinogene Wirkung von Alkohol ist synergistisch zu der einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion. So vermehrt sich das Risiko, ein HCC zu entwickeln, bei Patienten mit HCV-Infektion

und Alkoholabusus im Vergleich zu Patienten mit alleiniger HCV-Infektion [12].

Nikotinabusus wurde ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs identifiziert. Ob auch hier eine synergistische Wirkung mit chronischer Hepatitis-B- oder -C-Infektion besteht, ist bisher unklar [11].

Kaffeekonsum von zwei oder mehr Tassen am Tag hat dagegen einen nachgewiesenen protektiven Effekt hinsichtlich des HCC-Risikos. Eine Metaanalyse konnte eine 43%ige Reduktion des HCC-Risikos sowohl bei Lebergesunden als auch bei Patienten mit einer vorbestehenden Lebererkrankung nachweisen [25]. Der protektive Effekt von Kaffee wird vor allem durch den hohen Gehalt an Antioxidanzien erklärt.

### *Hämochromatose*

Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, ist bei Vorliegen einer Hämochromatose um mindestens das 20-Fache erhöht. Liegen weitere Risikofaktoren wie eine chronische Hepatitis B, eine chronische Hepatitis C oder Alkoholabusus vor, so potenziert sich das HCC-Risiko [11].

### *Adipositas, Diabetes mellitus, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)*

Bei den metabolischen Ursachen stehen die verschiedenen Formen der Insulinresistenz im Vordergrund: Diabetes mellitus, Adipositas und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) nehmen in der westlichen Welt drastisch an Häufigkeit zu.

Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, steigt bei Vorliegen eines Diabetes mellitus um das 2- bis 3-Fache an und erhöht sich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Alkoholabusus oder chronischer Hepatitis B oder C auf das 4-Fache [1, 14].

Außerdem ist der Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die Entwicklung einer NASH, die einen eigenständigen Risikofaktor für eine Leberzirrhose und konsekutiv für ein HCC darstellt [14, 18]. In diesem Zusammenhang ist es nicht verwunderlich, dass

Übergewicht insbesondere bei Männern das HCC-Risiko signifikant erhöht [7].

### *Aflatoxin B1, Schistosomiasis, Pestizide*

In Asien und Teilen Afrikas spielt die Verbreitung des von *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus* produzierten Aflatoxins B1 (AFB1) eine wichtige Rolle für die Entstehung des HCCs [3]. In diesen Ländern findet infolge schlechter hygienischer Verhältnisse oftmals eine Kontamination der Nahrung, vor allem von Getreide, Erdnüssen und Gemüse, mit dem Mykotoxin AFB1 statt. Ursächlich für die Entstehung eines HCCs ist eine durch das Toxin initiierte Mutation im Bereich des Tumorsuppressorgens p53 [6].

Das Risiko eines HBV-positiven Patienten, ein HCC zu entwickeln, wird durch eine zusätzliche Aflatoxin-Exposition verdreifacht [30]. Da in Gebieten mit hoher Hepatitis-B-Infektionsrate oftmals auch die Aflatoxin-Exposition hoch ist, ist die synergistische karzinogene Wirkung dieser beiden Faktoren für das hohe HCC-Risiko in diesen Teilen der Welt mitverantwortlich.

In vielen Entwicklungsländern spielt des Weiteren die Schistosomiasis [13], der Einsatz von Pestiziden [21] und kontaminiertes Grundwasser [45] eine Rolle bei der HCC-Karzinogenese.

### **Klinischer Befund**

Die meisten HCCs verursachen keine spezifischen Frühsymptome, und daher ist die HCC-Erkrankung bei Auftreten von tumorbedingten Symptomen in der Regel weit fortgeschritten.

Da sich das HCC zumeist auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt, steht bei Diagnosestellung meist das klinische Bild der fortgeschrittenen Lebererkrankung mit Ikterus, Aszites, Abnahme der Muskelmasse, Müdigkeit, Inappetenz, gastrointestinale Blutung oder Zeichen der hepatischen Enzephalopathie im Vordergrund. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen können Ausdruck einer tumorbedingten Kapselreizung sein.

Bei jedem Patienten mit Leberzirrhose muss bei neu auftretenden Dekompensationszeichen (Ikterus, Aszites, Enzephalopathie

oder gastrointestinale Blutung) nach einem HCC gesucht werden. Der Tumoreinbruch in das Pfortadersystem oder die Ausbildung arteriovenöser Shunts löst oftmals die Dekompensation aus [39].

Wesentlich seltener sind foudroyante Verläufe infolge einer intraabdominellen Ruptur des HCCs oder paraneoplastische Syndrome wie zum Beispiel Hypoglykämie, Hyperkalzämie oder Polyglobulie. In einigen Fällen tritt als Folge einer zentralen Tumornekrose Fieber auf. Ein weiteres Syndrom ist wässriger Durchfall, der bei Patienten mit HCC signifikant häufiger auftritt, wenngleich die Ursache bisher nicht vollständig geklärt ist. Hautmanifestationen wie Dermatomyositis, Pemphigus foliaceus und Porphyria cutanea tarda sind im Zusammenhang mit dem Auftreten eines HCCs beschrieben, gelten aber nicht als spezifisch.

In 10 – 20% der Fälle ist es bei Diagnosestellung bereits zu einer Metastasierung des HCCs außerhalb der Leber gekommen. Symptome, die von Metastasen verursacht werden, umfassen unter anderem Knochenschmerzen, Bauchschmerzen, Luftnot und Husten. Die Metastasen finden sich vor allem in der Lunge, im Knochen, in abdominalen Lymphknoten und in der Nebenniere. Hirnmetastasen sind sehr selten. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen extrahepatischer Metastasen steigt bei einer Primärtumorgröße > 5 cm an [47].

## Schlussfolgerung

Das hepatozelluläre Karzinom ist auf dem Vormarsch. Die Leberzirrhose ist in Deutschland die wichtigste Präkanzerose des HCCs. Das HCC-Risiko steigt insbesondere bei denjenigen Leberzirrhose-Patienten drastisch an, die mehr als einen Risikofaktor aufweisen. Die 6-monatige Leberultraschalluntersuchung ist deshalb Patienten mit Leberzirrhose anzuraten.

## Literatur

- [1] Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1472-1477.
- [2] Ahn J, Flamm SL. Hepatocellular carcinoma. *Dis Mon.* 2004; 50: 556-573.
- [3] Anand R. Aflatoxins. In: IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol. 82. In: Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. New York: McGraw-Hill; 2002, 171-300.
- [4] Blum HE. Epidemiologie, Diagnostik und Prävention. *Gastroenterologie.* 2007; 2: 6-11.
- [5] Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127: 5-16.
- [6] Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature.* 1991; 350: 429-431.
- [7] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-1638.
- [8] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1855-1859.
- [9] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH et al. Time-dependent relative risk of hepatocellular carcinoma for markers of chronic hepatitis B. The REVEAL HBV Study (Abstract). *Hepatology.* 2005; 42 (Suppl 1): 722A.
- [10] Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295: 65.
- [11] Chuang SC, Vecchia CL, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett.* 2008 (Dec 15).
- [12] Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology.* 1998; 27: 914-919.
- [13] Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 49: 440-447.
- [14] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Gut.* 2005; 54: 533-539.
- [15] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1372.
- [16] Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology.* 1999; 29: 1596-1601.
- [17] Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat.* 1999; 6: 411-413.
- [18] Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: S169-S171.

- [19] *El-Serag HB, Mason AC.* Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999; *340*: 745-750.
- [20] *Erhardt A, Theobald I, Petry W, Röhrborn A, Heintges T, Wettstein M, Häussinger D.* Hepatocellular carcinoma: rising incidence of hepatitis C virus-associated cases at a university clinic in Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002; *127*: 2665-2668.
- [21] *Ezzat S, Abdel-Hamid M, Eissa SA, Mokhtar N, Labib NA, El-Ghorory L, Mikhail NN, Abdel-Hamid A, Hifnawy T, Strickland GT, Loffredo CA.* Associations of pesticides, HCV, HBV, and hepatocellular carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health.* 2005; *208*: 329-339.
- [22] *Ferlay J, Parkin DM, Pisani P.* Globocan Graphical Package 1: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC Press; 1998.
- [23] *Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008; *14*: 4300-4308.
- [24] *Kaczynski J, Odén A.* The rising incidence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1999; *341*: 451.
- [25] *Larsson SC, Wolk A.* Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2007; *132*: 1740.
- [26] *Liu CJ, Kao JH.* Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc.* 2007; *70*: 141-145.
- [27] *Llovet JM, Beaugrand M.* Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol.* 2003; *38 (Suppl 1)*: 136-149.
- [28] *McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr.* International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer.* 2001; *94*: 290-296.
- [29] *Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL.* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005; *3*: 27.
- [30] *Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL.* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005; *3*: 27.
- [31] *Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH et al.* Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepato-carcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology.* 2002; *36*: 1214-1220.
- [32] *Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA.* Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann NY Acad Sci.* 2002; *963*: 13-20.
- [33] *Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med.* 2001; *135*: 796-800.
- [34] *Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y.* E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 1976; *294*: 746-749.
- [35] *Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.* Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999; *80*: 827-841.
- [36] *Schurr R, Stölzel U, Schuppan D, Schwertner C, Steinberg J, Scherübl H.* Increased incidence of hepatocellular and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in northeast Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006; *131*: 1649-1655.
- [37] *Sherman M.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005; *25*: 143-154.
- [38] *Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L.* Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci.* 1991; *36*: 962-972.
- [39] *Stroffolini T.* Etiological factor of hepatocellular carcinoma in Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005; *51*: 1-5.
- [40] *Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T et al.* Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol.* 1994; *89*: 184.
- [41] *Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW et al.* Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; *28*: 1067.
- [42] *Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, Harn D, DeGruttola V, Raker CA, Tsubouchi H, Stuver SO.* Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; *15*: 2521-2525.
- [43] *Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y.* Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004; *10*: 1547-1550.
- [44] *Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC.* Increase in primary liver cancer in the UK, 1979 – 1994. *Lancet.* 1997; *350*: 1142-1143.
- [45] *Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993; *328*: 1797-1801.
- [46] *Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T et al.* Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis.* 1996; *17*: 1317.
- [47] *Verhoef C, Visser O, de Man RA, de Wilt JH, IJzermans JN, Janssen-Heijnen ML.* Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. *Eur J Cancer.* 2004; *40*: 1530-1538.
- [48] *Yoon KT, Kim JK, Kim do Y et al.* Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2007; *72 (Suppl 1)*: 104.

Prof. Dr. med. H. Scherübl  
 Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie und  
 Gastrointestinale Onkologie  
 Vivantes-Klinikum Am Urban  
 Dieffenbachstraße 1  
 D-10967 Berlin  
 hans.scheruebl@vivantes.de