

2 Grundlagen

2.1 **Epidemiologie und Pathogenese**

Das hepatozelluläre Karzinom gehört zu den häufigsten Tumoren weltweit (1 Million Neuerkrankungen pro Jahr), ist aber mit einer Häufigkeit von 1,5- 2,5 % aller Malignome eher selten. Die Zahl der jährlichen Todesfälle liegt etwa in derselben Größenordnung.

Die Inzidenz schwankt abhängig von der geographischen Region: Während das HCC in Endemiegebieten wie Südostasien und Äquatorialafrika mit bis zu 150 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu den häufigsten Malignomen überhaupt zählen, tritt es in den entwickelten Ländern seltener auf [21,22].

Männer sind 2-3mal häufiger betroffen als Frauen, der Häufigkeitsgipfel liegt in den tropischen Ländern zwischen den 30.- 40. Lebensjahren, in Mitteleuropa zwischen dem 50.-70. Lebensjahr [23].

In Deutschland macht das HCC bei Männern 2,8 % aller Karzinome aus; bei Frauen sind es 1,6; dies sind in etwa 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die standardisierte Mortalitätsrate betrug 1995 für Männer etwa 4,7 und für Frauen 2,1 pro 100.000 Einwohner [24]. Die Höhe des Risikos korreliert mit 3 Faktoren: Ätiologie, Dauer und Aktivität der Hepatopathie. Das höchste HCC-Risiko haben Zirrhosepatienten mit einer chronischen Hepatitis C, einer chronischen Hepatitis B, einer Hämochromatose und Patienten mit einer alkoholinduzierten Leberzirrhose [27]. Aflatoxine verstärken das Risiko eines HCC bei vorbestehender Hepatitis B erheblich. Eine okkulte HBV-Infektion (HBs Ag negativ und HBV-DNA im Serum in PCR nachweisbar) scheint das HCC- Risiko bei HCV-Infektion zu erhöhen. Eine HBV- HCV-Koinfektion erhöht das HCC- Risiko in einer nicht zirrhotischen Leber.

Die molekulare Pathogenese des HCC ist bisher nicht klar definiert [28]. Es wurden Mutationen entdeckt in Genen, die in die DNA- Mutationsreperatur (p53, HBV X Gen), in die Zellzykluskontrolle (Retinoblastomgen1, CyclinD, p16), in Apoptose bzw. Wachstumshemmung(Mannose-6-Phosphat-/Insulin- like- growth- factor- Rezeptor, SMAD2, SMAD4) sowie in Zell- Zell-Interaktionen und Signaltransduktion involviert sind (β -Catenin, APC, E- Cadherin).

HCCs bilden meist lokale Sattelitenmetastasen; sie sind arteriell hyperperfundiert; Pfortaderäste nehmen an der Durchblutung kaum teil. HCCs nehmen in der Mehrzahl nicht an der biliären Sekretion teil. Die Tumorzellen können gut, mittelgradig oder auch niedrig differenziert sein.

Sie können solitär, diffus infiltrierend oder multizentrisch sein und das Wachstumsverhalten ist gekennzeichnet durch eine hämatogene und lymphogene Metastasierung. Bei Wachstum in die Lebervenen kann es zu einer Thrombosierung der inferioren Hohlvene oder zum Bild des Budd-Chiari- Syndroms kommen. Bei Verschluss der Pfortader durch Tumorinvasion kommt es zu einem Aszites [23].

2.2 Spontanverlauf und Prognose unter Therapie des HCC

Die Prognose ist abhängig von der Tumorgröße, Ausdehnung, Alter der Betroffenen und Parenchymreserve. Das Karzinom ist bei Diagnosestellung auf Grund der Ausdehnung oder der Metastasierung meist inoperabel.

Die Prognose ist bei großen Tumoren schlecht; die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung der nicht operierten Patienten beträgt weniger als 10 Monate, etwa 6 Monate. Prognostisch ungünstige Faktoren: Größe > 5 cm, > 3 Knoten, Gallenwegs- oder Gefäßinfiltration, niedriger Differenzierungsgrad, fehlende Tumorkapsel [21]. Bei kleineren Tumoren beträgt die mittlere Überlebensdauer nach 1,2 und 3 Jahren 81 %, 56 % und 28 %.

Eine systemische Chemotherapie hat nur eine geringe Wirkung und ist nicht sinnvoll. Die mit einer zytostatischen Mono- oder Kombinationschemotherapie erzielbaren Ansprechdaten betragen < 25 %.

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl von kleinen HCCs bei Patienten mit guter Leberfunktion. Die rezidivfreie 5- Jahresüberlebensrate nach kurativer Resektion von Tumoren < 8 cm beträgt 33 %. Die verminderte hepatische Funktionsreserve bei Zirrhose und/oder einer portalen Hypertension schränkt die Möglichkeit einer Resektion in vielen Fällen ein. So sind trotz verbesserter Nachweismöglichkeiten, intensiverem Screening und Weiterentwicklung der Operationstechniken nur zirka 20 % der HCCs resektabel [25].

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wurde in Japan für Patienten mit irresektablem HCC als Alternative zur systemischen Chemotherapie, welche schlechte Ergebnisse aufweist, entwickelt [26]. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zur kompletten Tumornekrose nach TACE. Bei bis zu 50 % kann ein "Downstaging" erreicht werden. Allerdings wird der Langzeiteffekt durchaus kontrovers diskutiert und zum Teil einer Patientenselektion für die TACE zugeschrieben. Die Response-Raten werden mit 46 % nach TACE im Vergleich zur TAE (ohne Embolisation) mit nur 12,5 % angegeben [25].

2.3 Anatomisch- funktionelle Grundlagen der Leber

An den gesamten Leberzellen haben die Hepatozyten einen Anteil von 80 %, die Kupffer-Zellen von 16% und die Endothelzellen etwa von 4 % [15].

Bindegewebsfasern, Endothelzellen und Kupfferschen Sternzellen bilden die Wand der Lebersinusoiden. Die Hauptfunktion der Kupffer-Zellen ist die Phagozytose. Ihre Lysosomen sind sehr reich an proteolytischen Enzymen und alkalischen Phosphatasen, was sie sehr effektiv im Abbau von Toxinen und anderen Fremdstoffen macht [16]. Es werden partikuläre Stoffe mit einer Größe von 30- 1000 nm phagozytiert. Kleinere Partikel als 30 nm wandern unerkant und ungehindert an die Leberzellen, deren durch Mikrovilli vergrößerte Membranoberfläche eine

intensive Stoffaufnahme ermöglicht [17]. Eine Differenz in der Aufnahme von Stoffen wird durch den unterschiedlichen Gehalt an Kupffer-Zellen erreicht, die im tumorösen Gewebe so gut wie nicht anzutreffen sind [18].

Die Leberkapillaren sind diskontinuierlich, sie weisen Lücken in der Basalmembran und Kapillarendothel auf. Die Poren der Membran zwischen Blut und Leber sind sehr groß (100-1000 nm), so dass Makromoleküle wie Albumin durch sie passieren können. Der Unterschied zwischen der Permeation lipophiler und hydrophiler Teilchen ist dadurch in der Leber deutlich geringer als in anderen Organen. Hoch lipophile Substanzen können einfach durch Diffusion nach einem Konzentrationsgradienten die Hepatozytenmembran passieren, während die Aufnahme weniger lipophiler oder amphiphiler Stoffe oft an einen Carrier-vermittelten Transport gebunden ist. Diese Transportsysteme sind kochsalzabhängig und meist nicht sehr spezifisch [16,19]. Somit ist die Leber für viele Pharmaka und auch Liposomen zugänglich.