

ALEXANDRA BERGK UND ECKART SCHOTT, BERLIN

HCC Prävention und Diagnostik bei Leberzirrhose

Das Risiko für die Entwicklung eines HCC bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist hoch, daher sollten diese Patienten in ein Kontrollprogramm eingeschlossen werden. Hierfür eignet sich am besten die Sonographie, die in sechsmonatigen Abständen erfolgen sollte. Die Bedeutung des AFP als Screeninginstrument ist umstritten. Bei Auftreten einer fokalen Läsion sollte diese umgehend durch ein Kontrastmittel-gestütztes Verfahren und ggf. Biopsie abgeklärt werden.

RISIKOPOPULATIONEN

Chronische Lebererkrankungen erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) deutlich. Abhängig von der Genese, der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der chronischen Schädigung schwankt das Risiko zwischen 0,2 % und 5 % pro Jahr¹. Das höchste Risiko tragen dabei Patienten mit einer Virushepatitis B oder C und manifester Zirrhose. Entgegen früheren Annahmen ist aber das Risiko auch bei Zirrhosen anderer Genese deutlich erhöht, etwa bei Patienten mit Autoimmunhepatitis, primär biliärer Zirrhose oder alkoholischer Zirrhose. Einiges spricht dafür, dass auch die nicht-alkoholische Fettleber ohne Vorliegen

einer Zirrhose einen Risikofaktor für das HCC darstellt.

□ Risiko bei Hepatitis B

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist das Risiko altersabhängig und steigt von 0,5 % pro Jahr bei jüngeren Patienten bis auf 1 % pro Jahr bei Patienten über 70 Jahren an. Liegt zusätzlich eine Zirrhose vor, steigt das Risiko sogar auf ca. 5 % pro Jahr. Einen maßgeblichen Einfluss auf das Risiko hat aber auch die Höhe der Viruslast, so dass eine effektive Virus-suppression die beste Maßnahme der Risikoreduktion darstellt. Allerdings erhöht auch die okkulte Hepatitis C (HBsAg negativ, anti-HBc positiv) das Risiko für

ein HCC, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich an einer chronischen HCV-Infektion leiden². Auch der Virusgenotyp scheint einen, wenn auch vergleichsweise geringen Einfluss zu haben. Insbesondere bei Hepatitis B Trägern aus dem asiatischen und afrikanischen Raum, die in der Regel von Geburt an Virusträger sind, entwickelt sich das HCC häufig auch ohne Vorhandensein einer Zirrhose oder signifikanten Fibrose.

□ Risiko bei Hepatitis C

Bei der chronischen Hepatitis C ist das Risiko hingegen nur dann signifikant erhöht, wenn eine höhergradige Fibrose oder Zirrhose besteht, dann steigt das

¹ Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*;53:1020-1022.

² Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, Farinati F, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004;126:102-110.

³ Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, Trinchet JC, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-136.

⁴ Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, Everson GT, et al. Maintenance Peginterferon Therapy and Other Factors Associated with Hepatocellular Carcinoma in Patients with Advanced Hepatitis C. *Gastroenterology* 2010.

⁵ Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, Trevisi P, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-534.

⁶ Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.

⁷ Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, Sood GK. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;8:192-199.

⁸ Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Hepatology* 1997;26:1338-1342.

Risiko aber auf bis zu 13,4 % in 5 Jahren³. In der HALT-C Studie wurden 1005 Patienten mit höhergradiger Fibrose oder Zirrhose prospektiv für im Mittel fast 5 Jahre untersucht⁴. Die Inzidenz des HCCs in diesem Zeitraum betrug 7,0 % bei Patienten mit Zirrhose, und 4,1 % bei Patienten mit brückenbildender Fibrose. Das Vorhandensein von Ösophagusvarizen, Thrombozyten unter 100.000/µl und hohe Werte für AST und Alkalische Phosphatase waren Faktoren, die ungünstig mit der Entwicklung von HCCs assoziiert waren. Die Erhaltungstherapie mit pegyliertem Interferon-α2a zeigte keinen Einfluss auf die Entwicklung von HCCs.

□ Andere Risikofaktoren

Zusätzliche Faktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung des HCCs haben, sind männliches Geschlecht, höheres Alter, Übergewicht, ein metabolisches Syndrom, Nikotin- oder Alkoholkonsum und eine Eisenüberladung (Abb. 1). Umgekehrt scheint regelmäßiger Kaffeekonsum einen günstigen Einfluss zu haben⁵.

Eine Aflatoxinbelastung, die in Entwicklungsländern einen großen Einfluss hat, spielt in Europa keine Rolle.

Prinzipiell sollten Risikogruppen einer Überwachungsstrategie zugeführt werden, gute Daten für diesen Ansatz liegen für Patienten mit HBV Infektion jenseits des 40. Lebensjahres und für Patienten mit Zirrhose jedweder Genese vor, unsicher ist, inwieweit auch Patienten mit HCV-Infektion ohne Vorliegen einer Zirrhose, junge Patienten mit HBV-Infektion und Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber profitieren.

RISIKOREDUKTION

Die Tatsache, dass HCCs in der Regel nur bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung auftreten, macht das HCC zu einem idealen Ziel der Primärprävention.

Lange Zeit war nicht hinreichend nachgewiesen, ob die Therapie einer chronischen viralen Lebererkrankung auch das Risiko reduziert, an einem HCC zu erkranken. Da weltweit etwa 80 % der HCCs auf dem Boden einer chronischen

viralen Hepatitis entstehen, liegen hier nun jedoch verlässliche epidemiologische Daten vor⁶. Es konnte für die chronische Hepatitis C gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen nach einer erfolgreichen Interferon-Therapie dauerhaft kein Hepatitis-C-Virus mehr im Blut nachgewiesen werden konnte, auch ein deutlich vermindertes Risiko besteht, an einem HCC zu erkranken. So entwickelt sich bei zirrhotischen Patienten mit einer fortbestehenden chronischen Hepatitis C ein HCC dreimal häufiger als bei erfolgreich behandelten zirrhotischen Patienten⁷.

In großen retrospektiven und prospektiven Analysen konnte auch für die chronische Hepatitis B ein ähnlicher Therapieeffekt nachgewiesen werden. Zwar ist eine dauerhafte Immunkontrolle der Hepatitis B mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten nur in seltenen Fällen zu erzielen, aber die virale Replikation kann in der Regel so effektiv unterdrückt werden, dass auch mit hochsensitiven PCR-Verfahren im Serum keine HBV-DNA mehr messbar ist und die Transaminasen im Normbereich lie-

⁹ Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.

¹⁰ Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chu HC, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.

¹¹ Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.

¹² Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-1262.

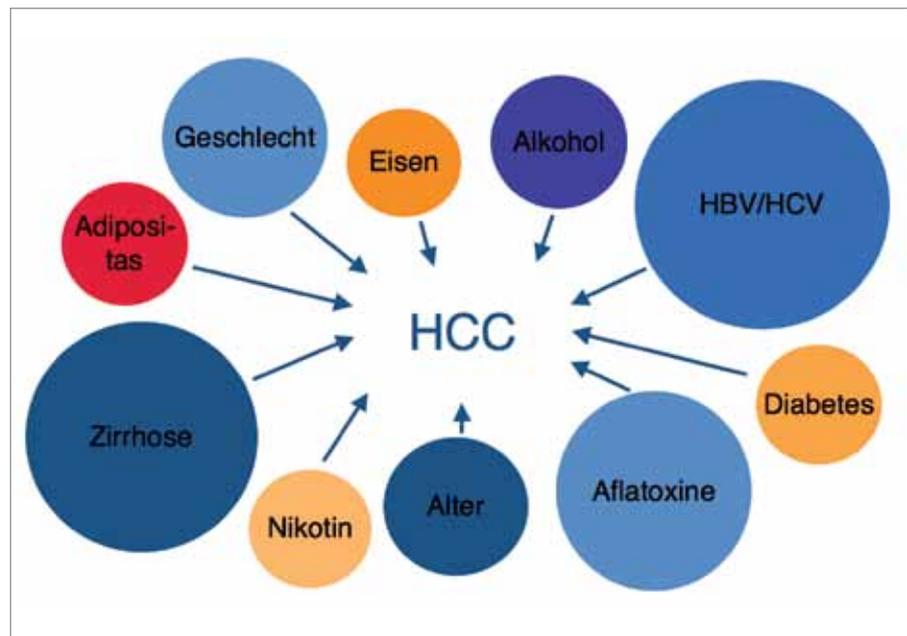


Abb. 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCCs

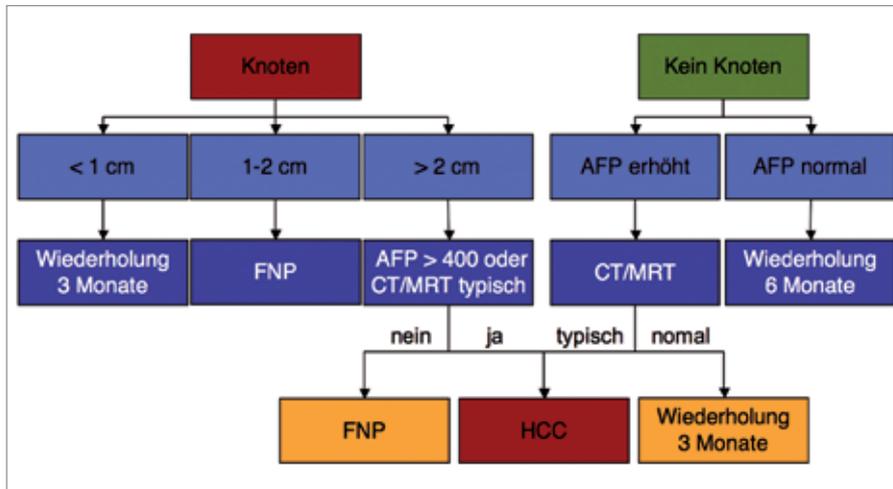


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus

gen. Diese Suppression der Krankheitsaktivität führt im Langzeitverlauf zu einer Risikoreduktion für die Entwicklung eines HCCs^{8,9}. Dieser Effekt ist eingeschränkt sogar dann noch nachweisbar, wenn bereits eine Leberzirrhose entstanden ist.

PRÄVENTION DURCH IMPFUNG

In diesem Zusammenhang ist auch die 1995 in den Impfpfempfehlungskatalog der STIKO aufgenommene Impfung von Säuglingen gegen Hepatitis B von immenser Bedeutung (Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen des Robert Koch Institutes Stand 2009). Auch wenn die Daten nicht uneingeschränkt verglichen werden können, zeigen epidemiologische Daten aus Taiwan eine drastische Reduktion der kindlichen Mortalität an HCCs, wo diese Schutzimpfung bereits 1984 eingeführt wurde¹⁰. In Taiwan kommt die chronische Hepatitis B endemisch vor, so dass eine Infektion in der Regel bereits perinatal stattfindet und die Erkrankung in der Regel chronisch verläuft. In Deutschland wurde die Hepatitis B bisher im Gegensatz dazu in der Mehrzahl der Fälle im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter durch Sexualkontakte akquiriert

und seltener chronifiziert. Dennoch ist auch hier eine signifikante Reduktion der HCC-Inzidenz durch diese Maßnahme zu erwarten.

Alkoholabusus

Weniger verlässliche Daten existieren für die chronischen Lebererkrankungen nichtviraler Genese. In Deutschland ist der chronische Alkoholkonsum nach wie vor die häufigste Ursache einer Leberzirrhose und damit auch eine der häufigsten Ursachen eines HCC. Bisher fehlen belastbare Daten, die zeigen könnten, dass eine Alkoholabstinenz bei bereits vorliegender alkoholtoxischer Leberzirrhose das HCC-Risiko vermindert. Unumstritten führt jedoch ein übermäßiger Alkoholkonsum bei Patienten mit einer anderen chronischen Lebererkrankung und insbesondere mit einer chronischen viralen Hepatitis zu einer deutlich rascheren Entwicklung einer Zirrhose und eines HCCs. Beim Vorliegen einer chronischen Hepatitis C beispielsweise ist durch chronischen Alkoholabusus das HCC-Risiko 30fach erhöht¹¹. Diesen Patienten sollte im Sinne der Primärprävention eines HCCs dringend von regelmäßigem Alkoholkonsum abgeraten werden.

Hämochromatose

Die häufigste zu einer Leberzirrhose führende genetische Erkrankung ist die hereditäre Hämochromatose. Wird diese erst im Stadium der manifesten Zirrhose diagnostiziert, beträgt das jährliche HCC-Risiko etwa 1%. Bedauerlicherweise deuten die vorliegenden epidemiologischen Daten darauf hin, dass eine erst zu diesem Zeitpunkt begonnene Aderlass-Therapie zur Eisendepletion keinen positiven Effekt mehr auf die HCC-Entstehung hat^{12,13}.

NASH

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz der nichtalkoholischen Fettleberzirrhose als Folgeerkrankung des metabolischen Syndroms steigt der Anteil der HCC-Patienten in diesem Kollektiv seit Jahren signifikant an^{14,15}. In mehreren Langzeitanalysen aus den Vereinigten Staaten und aus Japan wurden sogar kumulative HCC-Häufigkeiten von 10% nach 7 Jahren bzw. 34% nach 17 Jahren berichtet^{16,17}. Studien zur Reduktion der HCC-Häufigkeit in diesem Kollektiv scheitern bisher daran, dass für die Fettlebererkrankung und insbesondere für die noch relevantere Fettleberhepatitis keine Standardtherapie zur Verfügung steht.

CHEMOPRÄVENTION

Substanzen, die effektiv die HCC-Entstehung verhindern oder verzögern könnten, sind bislang nicht verfügbar. Allerdings zeigen japanische und europäische Studien, dass Menschen, die täglich Kaffee konsumieren, nicht nur weniger kolorektale Karzinome und Blasenkarzinome erleiden, sondern auch seltener an einer chronischen Lebererkrankung und einem HCC erkranken^{5,18}. Ob durch Kaffeekonsum tatsächlich die Karzinomentstehung beeinflusst wird, oder nur eine inverse Korrelation durch den reduzierten Kaffeegenuss bei bereits erkrank-

ten Menschen besteht, ist nicht abschließend geklärt.

Insgesamt hat die pharmakologische Chemoprävention des HCCs weder jetzt noch in naher Zukunft eine klinische Bedeutung. Vielmehr sollten die bereits gut etablierten Therapien der chronischen Hepatitis B und C optimal und konsequent eingesetzt werden, um die Entstehung einer Leberzirrhose als Präkanzere zu verhindern. Eine zusätzliche regelmäßige Erinnerung der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen an die Bedeutung der Vermeidung von bekannten HCC-Risikofaktoren wie Alkohol, Nikotin und Übergewicht ist vermutlich aktuell die kosteneffektivste und eine in der Relevanz nicht zu unterschätzende ärztliche Intervention.

ÜBERWACHUNGSSTRATEGIEN

Aufgrund des erhöhten Risikos für die Entstehung eines HCCs ist bei Patienten mit Leberzirrhose ein generelles HCC-Screening sinnvoll. Allerdings ist unklar, welche Strategie sich am besten eignet, um HCC im Frühstadium zu erkennen. Am weitesten verbreitet haben sich die Sonographie und die Bestimmung des alpha-Fetoproteins (AFP) in 6-mona-

tigen Abständen. Tatsächlich zeigte eine randomisierte chinesische Studie, dass dieses Vorgehen eine Reduktion der Mortalität um 37 % bewirkte¹⁹. Da die Compliance in dieser Studie mit nur 60 % schlecht war, muss angenommen werden, dass sich mit dieser Strategie grundsätzlich noch bessere Ergebnisse erzielen ließen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten in einem Überwachungsprogramm in früheren Stadien diagnostiziert werden als solche, die nicht strukturiert überwacht wurden. Leider sind sowohl die Sonographie als auch das AFP nicht optimal geeignet, um HCCs frühzeitig zu diagnostizieren. Die Ergebnisse der Sonographie sind stark Untersucher-abhängig, und häufig ist die Unterscheidung zwischen (dysplastischen) Regeneratknoten und frühen HCCs sonographisch nicht möglich. Möglicherweise wird die Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) zu einer Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Sonographie führen, bislang ist die Datenlage hierzu jedoch noch nicht ausreichend. Zwar ist die CEUS dem MRT grundsätzlich gleichwertig bei der Einschätzung fokaler Leberläsionen hinsichtlich deren Dignität²⁰, je-

doch gibt es bislang keine prospektiven Daten zur Überwachung bei Patienten mit Leberzirrhose.

Das AFP ist eigentlich ein denkbar schlechter Screeningparameter, denn ca. 40 % aller HCCs produzieren gar kein AFP. Entsprechend beträgt die Sensitivität des AFP bei einem Grenzwert von 20 ng/ml nur 60 %, das heißt, dass nahezu jedes zweite HCC übersehen wird. Gleichzeitig ist auch der positive Vorhersagewert bei einer Grenze von 20 ng/ml schlecht, bei einer theoretischen Inzidenz des HCC von 5 % würde er nur 25,1 % betragen²¹. Da die tatsächliche Inzidenz in Europa deutlich niedriger liegt, ist der Vorhersagewert in einer realen Population vermutlich noch schlechter. Aus diesem Grund wird von einigen Seiten empfohlen, das AFP grundsätzlich nicht zu bestimmen, vor allem, um sich nicht aufgrund eines falsch-negativen Wertes in Sicherheit zu wiegen²². Andererseits führt die Kombination aus Ultraschall und AFP-Bestimmung zu einer besseren Detektionsrate als einer der beiden Tests alleine, allerdings zulasten des positiven Vorhersagewertes²³. Andere Marker, etwa die Ration der L3 Fraktion des AFP zum Gesamt-AFP, sind mögli-

- 13 Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998;129:946-953.
- 14 Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578-584.
- 15 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.
- 16 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
- 17 Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, Takasaki K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002;37:154-160.
- 18 Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, Ohmori K, Koizumi Y, Nishino Y, Shibuya D, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005;116:150-154.
- 19 Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
- 20 Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, Greis C, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med*;31:492-499.
- 21 Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575.

cherweise besser als Überwachungsparameter geeignet, sind jedoch bislang unzureichend untersucht, um eine Empfehlung auszusprechen, außerdem werden sie in den meisten Routinelaboratorien nicht angeboten.

Zusammengefasst bleibt damit augenblicklich als Routinetest nur die regelhafte Durchführung einer Oberbauchsonographie alle 6 Monate bei Hochrisikopatienten, bei Patienten mit niedrigerem Risiko kann das Intervall möglicherweise auf 12 Monate verlängert werden. Die AFP-Bestimmung wird trotz ihrer offensichtlichen Mängel wegen der fehlenden verfügbarer Alternativen vielerorts weiter in der Routine durchgeführt werden. Ein gangbarer Algorithmus der Überwachungsstrategie in Anlehnung an die EASL-Leitlinie²⁵ ist in Abb. 2 dargestellt.

DIAGNOSTIK

Ist eine fokale Läsion auffällig geworden, muss durch weitere Diagnostik gesichert werden, dass sie tatsächlich einem HCC entspricht. Hierfür eignen sich sämtliche Kontrastmittel-basierten bildgebenden Verfahren. Da HCCs ausschließlich arteriell versorgt sind, zeigen die meisten HCCs eine Hyperperfusion in der arteriellen Phase und ein Auswaschen in der portalvenösen Phase. Dieses Verhalten kann sowohl im CEUS als auch in einer CT- oder MRT-Untersuchung beobachtet werden, allerdings erfordert das, dass eine dreiphasige dynamische Untersu-

chung durchgeführt wird. Die Kernspintomographie erlaubt zusätzlich die Nutzung leberspezifischer Kontrastmittel, die eine zusätzliche Unterscheidung zwischen Lebergewebe und leberfremdem Gewebe ermöglichen.

□ Kontrastmittel

Endorem[®] ist ein supramagnetisches Kontrastmittel, das Dextran-beschichtete Eisenpartikel enthält, die sich im retikuloendothelialen System anreichern. In normalem Lebergewebe und in benignen Läsionen, nicht aber in malignen Läsionen, ist das retikuloendothelialen System normal ausgebildet. Dadurch kommt es zu einer Auslöschung des Signals in T2-gewichteten Sequenzen, und leberfremdes Gewebe wird sichtbar. Eine neuere Entwicklung ist Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA (Primovist[®]), das sich in Hepatozyten anreichert und so in Spätaufnahmen (20 Minuten nach Applikation) leberfremdes Gewebe in Form einer Aussparung zeigt²⁴. Da dieses Kontrastmittel sowohl eine dreiphasige Untersuchung erlaubt als auch ein leberspezifisches Verhalten aufweist, hat sich die MRT-Untersuchung mit Primovist[®] vielerorts als Standard herauskristallisiert.

Anhand des spezifischen Kontrastmittelverhaltens können so die meisten HCCs diagnostiziert werden, ohne eine histologische Sicherung zu erfordern. Das liegt vor allem daran, dass die Vortest-Wahr-

scheinlichkeit für das Vorliegen eines HCC bei Patienten in einer entsprechenden Risikopopulation extrem hoch ist und außerdem Metastasen selten in der zirrhotischen Leber auftreten.

□ Leitlinien fehlen

Es gibt augenblicklich noch keine deutsche S3-Leitlinie zum HCC. Auch die europäischen und amerikanischen Empfehlungen haben keinen formalen Leitliniencharakter und basieren im Wesentlichen auf Expertenmeinung. Die ältere Empfehlung der EASL erlaubt die Diagnose eines HCC bei Läsionen > 2 cm, wenn zwei dynamische Kontrastmittel-unterstützte bildgebende Verfahren zum übereinstimmenden Ergebnis kommen oder ein Verfahren einen typischen Befund zeigt und das AFP > 400 ng/ml beträgt. Bei kleineren Läsionen wird eine Biopsie empfohlen²⁵. Die neuere Empfehlung der AASLD empfiehlt den Einsatz des AFPs gar nicht mehr und erlaubt, die Diagnose HCC zu stellen, wenn ein dynamisches Kontrastmittel-unterstütztes bildgebendes Verfahren einen eindeutigen Befund zeigt¹. In der täglichen Praxis hat es sich bewährt, ein eindeutiges Ergebnis durch ein zweites Verfahren zu bestätigen und in unklaren Fällen eine Biopsie durchzuführen, bevor ein palliatives Verfahren eingeleitet wird. Auch hat ein hohes AFP einen hohen positiven Vorhersagewert. Ist eine Resektion oder Transplantation angestrebt, muss in der Regel zuvor keine histologische Sicherung erfolgen.

²² Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-605.

²³ Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110.

²⁴ Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

²⁵ Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.