Artikel online veröffentlicht: 18.01.2022

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Kurzversion 2.00 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL

Autoren

Voesch Sabrina[1], Bitzer Michael[1], Albert Jörg[2], Bartenstein Peter[3], Bechstein Wolf[4], Blödt Susanne[5], Brunner Thomas[6], Dombrowski Frank[7], Evert Matthias[8], Follmann Markus[9], La Fougère Christian[10], Freudenberger Paul[11], Geier Andreas[12], Gkika Eleni[13], Götz Martin[14], Hammes Elke[15], Helmberger Thomas[16], Hoffmann Ralf-Thorsten[17], Hofmann Wolf-Peter[18], Huppert Peter[19], Kautz Achim[20], Knötgen Gabi[21], Körber Jürgen[22], Krug David[23], Lammert Frank[24], Lang Hauke[25], Langer Thomas[26], Lenz Philipp[27], Mahnken Andreas[28], Meining Alexander[29], Micke Oliver[30], Nadalin Silvio[31], Nguyen Huu Phuc[32], Ockenga Johann[33], Oldhafer Karl-Jürgen[34], Paprottka Philipp[35], Paradies Kerstin[36], Pereira Philippe[37], Persigehl Thorsten[38], Plauth Mathias[39], Plentz Ruben[40], Pohl Jürgen[41], Riemer Jutta[42], Reimer Peter[43], Ringwald Johanna[44], Ritterbusch Ulrike[45], Roeb Elke[46], Schellhaas Barbara[47], Schirmacher Peter[48], Schmid Irene[49], Schuler Andreas[50], von Schweinitz Dietrich[51], Seehofer Daniel[52], Sinn Marianne[53], Stein Alexander[54], Stengel Andreas[55], Steubesand Nadine[56], Stoll Christian[57], Tannapfel Andrea[58], Taubert Anne[59], Trojan Jörg[60], van Thiel Ingo[61], Tholen Reina[62], Vogel Arndt[63], Vogl Thomas[64], Vorwerk Hilke[65], Wacker Frank[66], Waidmann Oliver[67], Wedemeyer Heiner[68], Wege Henning[69], Wildner Dane[70], Wittekind Christian[71], Wörns Marcus-Alexander[72], Galle Peter[72], Malek Nisar[73]

Institute

1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
2 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Stuttgart
3 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München
4 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
5 AWMF-Geschäftsstelle, Berlin
6 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Magdeburg
7 Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald
8 Institut für Pathologie, Regensburg
9 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Berlin
10 Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Tübingen
11 Clinical Guideline Services GmbH, Berlin
12 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg
13 Klinik für Strahlenheilkunde, Department für Radiologische Diagnostik und Therapie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
14 Kliniken Böblingen, Böblingen
15 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Ansbach
16 Institut für Radiologie, Neuroradiologie und minimal-invasive Therapie, München Klinik Bogenhausen, München
17 Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Dresden
18 Gastroenterologie am Bayerischen Platz, medizinisches Versorgungszentrum, Berlin
19 Radiologisches Zentrum, Max Grundig Klinik, Bühl
20 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
21 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg
22 Klinik Nahetal, Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlussrehabilitation, (AHB), Bad Kreuznach
23 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
24 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
25 Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz
26 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Berlin
27 Universitätsklinikum Münster, Zentrale Einrichtung Palliativmedizin, Münster
28 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg
29 Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg, Würzburg
30 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld, Bielefeld
31 Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
32 Humangenetik, Ruhr-Universität, Bochum
33 Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen
34 Klinik für Leber-, Gallenwegs- und Pankreaschirurgie, Semmelweis Universität, Asklepios Campus Hamburg, Hamburg

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

35 Abteilung für interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München
36 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg
37 Zentrum für Radiologie, Minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin, Klinikum am Gesundbrunnen, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Heilbronn
38 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln, Köln
39 Städtisches Klinikum Dessau, Dessau
40 Klinikum Bremen-Nord, Innere Medizin, Bremen
41 Interventionelles Endoskopiezentrum und Schwerpunkt Gastrointestinale Onkologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg
42 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Bretzfeld
43 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe
44 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
45 Hospizarbeit am Universitätsklinikum Essen, Essen
46 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen
47 Medizinische Klinik I, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
48 Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
49 Zentrum Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, München
50 Medizinische Klinik, Alb Fils Kliniken GmbH, Göppingen
51 Dietrich (SRH Wilhelm Löhe Hochschule, Fürth
52 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
53 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
54 Hämatologisch-Onkologischen Praxis Eppendorf, Hamburg
55 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
56 Clinical Guideline Services GmbH, Kiel
57 Klinik Herzoghöhe Bayreuth, Bayreuth
58 Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum
59 Kliniksozialdienst, Universitätsklinikum Heidelberg, Bochum
60 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
61 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
62 Deutscher Verband für Physiotherapie e. V., Köln
63 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
64 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt
65 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg
66 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
67 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
68 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
69 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
70 Innere Medizin, Krankenhäuser Nürnberger Land GmbH, Lauf an der Pegnitz
71 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
72 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Mainz, Mainz
73 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Bibliografie
Z Gastroenterol 2022; 60: 81–107
DOI 10.1055/a-1589-7520
ISSN 0044-2771
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Sabrina Voesch
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Deutschland
Sabrina.Voesch@med.uni-tuebingen.de

Nisar Malek
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Deutschland

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Inhaltsverzeichnis		Seite
Wesentliche Neuerungen in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms		83
1.	Informationen zu dieser Leitlinie	84
1.1.	Herausgeber	84
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en)	84
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	84
1.4.	Kontakt	84
1.5.	Zitierweise	84

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.6.	Besonderer Hinweis	84
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	85
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	85
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	85
1.9.1.	Koordination und Redaktion	85
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	85
1.9.3.	Patientenbeteiligung	86
1.9.4.	Methodische Begleitung	86
1.10.	Verwendete Abkürzungen	87
2.	Einführung	89
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	89
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	89
2.1.2.	Adressaten	89
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	89
2.1.4.	Grundlagen der Methodik	89
2.1.5.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	89
2.1.6.	Schema der Empfehlungsgraduierung	90
2.1.7.	Statements	90
2.1.8.	Expertenkonsens (EK)	90
2.1.9.	Klug entscheiden	90
2.1.10.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	90
3.	Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms	92
3.1.	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	92
3.1.1.	Risikofaktoren und Früherkennung	92
3.1.2.	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos	93
3.1.3.	Vorsorgeuntersuchung	93
3.2.	Histopathologische und molekulare Diagnostik	94
3.3.	Bildgebende Diagnostik	94
3.3.1.	Diagnostikalgorithmus	94
3.3.2.	Staging-Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)	96
3.4.	Operative und interventionelle Therapieverfahren	96
3.4.1.	Operative Therapieverfahren	96
3.4.1.1.	Lebertransplantation	96
3.4.1.1.1.	Bridging-Therapie	97
3.4.1.1.2.	Downstaging	97
3.4.1.1.3.	Nachsorge nach Lebertransplantation	97
3.4.1.2.	Resektion	98
3.4.1.2.1.	Resektion beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose	98
3.4.1.2.2.	Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose	98

Inhaltsverzeichnis		Seite
3.4.2.	Interventionelle Therapieverfahren	98
3.4.2.1.	Perkutane Ablation	98
3.4.2.2.	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	98
3.4.2.3.	Transarterielle Radioembolisation (TARE)	99
3.4.3.	Stereotaxie	99
3.4.4.	Nachsorge und Erfolgskontrolle nach interventioneller Therapie	99
3.4.5.	Therapiealgorithmus	100
3.5.	Systemtherapie	101
3.5.1.	Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studien für die Systemtherapie des HCC	101
3.5.2.	Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC	101
3.5.3.	Medikamentöse Therapie nach Versagen, bei Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC	102
3.5.4.	Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C	103
3.5.5.	Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie	103
3.5.6.	Adjuvante Therapie nach Resektion	103
3.5.7.	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	103
3.5.8.	HCC bei Kindern und Jugendlichen	103
3.6.	Supportivtherapie des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	104
3.6.1.	Ernährung	104
3.6.2.	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA	104
3.6.3.	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	104
3.6.4.	Psychoonkologie	104
4.	Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome	105
5.	Qualitätsindikatoren	105
6.	Abbildungsverzeichnis	105
7.	Tabellenverzeichnis	105
Literatur		105

Wesentliche Neuerungen in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst 2 Tumorentitäten. Bisher besteht nur eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Daher wird in diesem Kapitel nur auf die Veränderungen der Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms eingegangen.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich zur S3-Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms von 2013:

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Histopathologische und molekulare Diagnostik (S. 94):

- Die Leberbiopsie wurde als wichtige diagnostische Maßnahme zur Diagnosestellung des hepatozellulären Karzinoms (in der zirrhotischen Leber) gestärkt. In der palliativen Situation sollte eine bioptische Sicherung erfolgen.
- **Bildgebende** Diagnostik (S. 94): Bisher wurde in einer zirrhotischen Leber die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms ab 2 cm mittels zweier unabhängiger Bildgebungen (MRT, CT oder Ultraschall) bei typischem Kontrastverhalten gestellt. Die Empfehlung wurde dahingehend geändert, dass die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms in zirrhotischer Leber aufgrund eines typischen Kontrastmittelverhaltens mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden soll. Bei unklarem MRT-Befund sollten ein triphasisches CT und/oder ein kontrastverstärkter Ultraschall herangezogen werden.
- **Chirurgische** Therapieverfahren (S. 96): Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt. Zum Downstaging stehen, ebenso wie beim Bridging, mehrere Therapieverfahren (transarterielle Verfahren, ablative Verfahren und Leberresektion) zur Verfügung.
- **Interventionelle Therapieverfahren** (S. 96):
  - Als Standardmethode der lokalablativen Verfahren war bisher nur die Radiofrequenzablation empfohlen. Aufgrund der inzwischen guten Datenlage für die Mikrowellenablation wurde diese als äquivalentes Verfahren aufgenommen.
  - Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.
  - Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach 2 Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.
  - Die transarterielle Radioembolisation (TARE) kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.
  - Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) kann in Betracht gezogen werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind (z. B. hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, eingeschränkte Leberfunktion, technische Hindernisse).
- **Systemtherapie** (S. 101): Zum Zeitpunkt der letzten Leitlinie konnte nur Sorafenib evidenzbasiert empfohlen werden. Zwischenzeitlich sind mehrere weitere Substanzen hinzugekommen:
  - Die Kombinationstherapie von Atezolizumab und Bevacizumab ist als Erstlinie zugelassen und in der Zulassungsstudie Sorafenib überlegen.
  - Als weitere Erstlinientherapie ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib zugelassen.
  - Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren und der VEGFR-R2-Antikörper Ramucirumab (bei AFP > 400 ng/ml) stehen als weitere zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karziome, Langversion 2.0, Juni 2021, AWMF Registernummer: 032/-053OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

In dieser Leitlinie wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet, nichtsdestotrotz beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (www.dgvs.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/.

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Nisar P. Malek
Ärztlicher Direktor, Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Michael Bitzer
Stellvertretener Ärztlicher Direktor, Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle
Ärztlicher Direktor, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Sabrina Voesch
Ärztin in Weiterbildung, Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In ▶ **Tab. 1** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchiurgie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die Zuordnung der beteiligten Mandatsträger und Experten finden Sie in den ▶ **Tab. 2, 3**.

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel, Herr Achim Kautz und Frau Elke Hammes waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt. Frau Riemer ersetzte Frau Hammes ab der Video-Konsensuskonferenz 08/2020.

1.9.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
   a) Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
   b) Thomas Langer, Dipl. Soz. Wiss. (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.:
   a) Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWI)
3. Durch die Firma Clinical Guideline Service – User Group:
   a) Dr. Nadine Steubesand
   b) Dr. Paul Freudenberger
4. Durch die DGVS
   a) Pia Lorenz
   b) PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

▶ **Tab. 1** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Oldhafer K., Seehofer D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Lang H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Plauth M., Ockenga J. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Meining A.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Sinn M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bitzer M., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und Minimalinvasive Therapie (DeGIR)	Pereira P., Mahnken A. (Stellv.), Huppert P. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P., La Fougère Ch. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Schmid I., v. Schweinitz D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Lenz P.

▶ **Tab. 1** (Fortsetzung)

beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Evert M.
Berufsverband deutscher Pathologen (BDP)	Schirmacher P., Evert M.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Vorwerk, H., Krug D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler, A., Wildner D. (Stellv.)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZKV)	Tholen, R.
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Vogl, T., Paprottka P., Wacker F., Helmberger T.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Malek N., Galle P., Götz M., Lammert F., Plentz R.
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Nadalin S.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Nguyen H.P.
Deutsche Leberhilfe e. V.	van Thiel I., Kautz A. (Stellv.)
Deutsche Leberstiftung	Schirmacher P.
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	Hammes E. bis 10.08.2020 Riemer J. ab 11.08.2020
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Vogel A., Wege H.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	Dombrowski F.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Brunner T., Gkika E. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Tannapfel A., Wittekind Ch. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Stein A.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)	Bechstein W.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Stengel, A., Ringwald J. (Stellv.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Knötgen G., Paradies K. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Ritterbusch U.
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Persigehl Th.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Medizin in der Onkologie (AG PRIO)	Stoll Ch., Micke O. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO)	Taubert A.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter hervorgehoben)
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	**Trojan J.** , Schuler A., van Thiel I., Kautz A., Wedemeyer H., Lammert F., Roeb E., Geier A., Wildner D., Hofmann, W.P., Schmid I.
AG II.I Histopathologische und molekulare Diagnostik	**Schirmacher P** , Nguyen H.P., Dombrowski F., Evert M., Tannapfel A.
AG II.II Bildgebende Diagnostik	**Götz M.** , **Paprottka P.**, Persigehl T., Vogl T.J., Meining A., Wacker F., Pohl J., Reimer P., Schellhaas B.
AG III.I Operative und interventionelle Therapieverfahren	**Nadalin S., Pereira P.** , Bechstein W., Oldhafer K., Lang H., Bartenstein P., Vorwerk H., Brunner T., Hammes E., Vogel A., Helmberger T., Seehofer D., La Fougère Ch., Albert J., Hoffmann R.-T., Mahnken A., Huppert P., Gkika E., Krug D.
AG III.II Systemtherapie	**Bitzer M., Galle P.** , Sinn M., Stein A., Plentz R., Schmid I., Wörns M.-A., Wege H.
AG IV Supportivtherapie	**Lenz P.** , Ritterbusch U., Tholen R., Körber J., Stoll Ch., Taubert A., Stengel A., Knötgen G., Plauth M., Waidmann O.

▶ **Tab. 3** Beteiligte Experten.

beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wedemeyer, H.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Roeb, E.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Geier, A.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl, J.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Reimer, P.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Schellhaas B.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Albert, J.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hoffmann, R.-T.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hofmann, W. P.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Wörns, M.-A.	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, O.	AG IV. Supportivtherapie

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
5-FU	5-Fluorouracil
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFP	Alpha-Fetoprotein
AFP-L3	Lektin-reaktives Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
ALT	Alanin-Aminotransferase
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST/Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
Bds	beiderseits
BilIN	biliäre intraepitheliale Neoplasie
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BSG	British Society of Gastroenterology
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCA	Cholangiokarzinom
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
dCCA	distales Cholangiokarzinom
eCCA	extrahepatisches Cholangiokarzinom
pCCA	perihiläres Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CECT	kontrastmittelverstärkte Computertomografie
CEUS	Kontrastmittelultraschall
CI	Konfidenzintervall
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CR	Complete Remission
CT	Computertomografie
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-Protein 4
CU-HCC	Chinese University-HCC (Risikoscore)
CUP	Cancer of Unkown Primary
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
DCP	des-Gamma-Carboxyprothrombin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Abkürzung	Erläuterung
DHC	Ductus choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
ELTR	European Liver Transplant Registry
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTIC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EQD2	Äquivalentdosis von 2 Gy
ERC(P)	endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)grafie
ESCULAP	Erlanger Synopsis for Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Lesion Assessment in Patients at Risk
ESMO	European Society of Medical Oncology
ETC	Extended Toronto Criteria
EUS-(FNA)	endosonografischer Ultraschall – (Feinnadelaspiration)
FACT-H	Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary
FDG-PET	Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissionstomografie
FIB-4	Fibrosis-4
GAG-HCC	Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC
GB-CA	Gallenblasenkarzinom
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic Acid
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAI	hepatische arterielle Infusion
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-envelope-Antigen
HBV	Hepatitis B
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HepPar1	Hepatocyte Paraffin 1
HR	Hazard Ratio
HSP70	Hitzeschockprotein 70
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Abkürzung	Erläuterung
IGRT	Image Guided Radiotherapy
ILCA	International Liver Cancer Association
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
IRE	irreversible Elektroporation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
JIS	Japan Integrated Staging Score
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LA	Leitlinienadaptation
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LiMax	Maximum liver function capacity
LiRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LTx	Lebertransplantation
MARS	Molecular-Adsorbent-Recirculating-System
MCN	muzinös-zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MR(T)	Magnetresonanz(tomografie)
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Non-alcoholic fatty Liver Disease
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NRS	Nutrition Risk Screening
NT	nicht transplantabel
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
ORN	Osteoradionekrose
OS	Overall Survival
PBC	primär biliäre Zirrhose
PBD	präoperative biliäre Drainage
PD	progressive Disease
PDT	photodynamische Therapie
PEI/PAI	perkutane Ethanol-Injektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PR	Partial Remission
PS	Progressive Disease
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvene

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Abkürzung	Erläuterung
PZK	patientenzentrierte Kommunikation
QI	Qualitätsindikatoren
QoL	Quality of Life
RFA	Radiofrequenzablation
iRFA	intraduktale Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced Liver Disease
RR	relatives Risiko
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SD	Stable Disease
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SEMS	selbstexpandierender Metallstent
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	systematische Recherche
STIKO	Ständige Impfkommission
SVR	Substained Virological Response
TACE	transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
TARE	transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
TTD	Time to Deterioration
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
UCSF	University of California, San Francisco
UNOS	United Network of Organ Sharing
US	Ultraschall
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
WHO	World Health Organisation

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.1.2. Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärztinnen und Fachärzte), die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf sowie diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliären Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen). Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.1.4. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html) und den Seiten der AWMF (http://www.awmf.org/) frei verfügbar.

2.1.5. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in ▶ **Tab. 4** aufgeführte System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

2.1.6. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in ▶ **Tab. 6** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie 3 Empfehlungsgrade unterschieden (siehe ▶ **Tab. 5**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.1.7. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.1.8. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ▶ **Tab. 5**.

2.1.9. Klug entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter https://www.klug-entscheiden.com/.

2.1.10. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF-Formblatts eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsenskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog den Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 18.07.2019 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten 3 Jahre im Formular der Interessenkonflikte angegeben. Unmittelbar vor den beiden Konsensuskonferenzen erfolgte eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Erklärungen zu den Interessenkonflikten werden im Leitlinienreport aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es wurde bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5000 €/Jahr und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam es zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Im Hinblick auf die AG-Leiter wurde darauf geachtet, dass einem Mitglied der Steuergruppe mit einem moderateren Interessenkonflikt ein weiteres Mitglied der Steuergruppe mit keinem oder lediglich geringem Interessenkonflikt zur Seite gestellt wurde.
- Bei 2 Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie und sind nicht kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 4** Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1].

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	systematische Übersichtsarbeit von Querschnittsstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität[1]**	nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien[2]	randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie[3]**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	systematische Übersichtarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien[4] oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung) mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren; sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	randomisierte Studie	kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz. Wiss. T. Langer (OL).

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), wegen Inkonsistenzen zwischen Studien oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

[1] Zur Qualitätsbeurteilung kann u. a. das STROBE-Statement verwendet werden: http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims.

[2] Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

[3] Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

[4] Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 5** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

▶ **Tab. 6** Konsensstärke.

Konsensstärke	prozentuale Zustimmung
starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da diese ein essenzieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit sind.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte können die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

3.1. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

3.1.1. Risikofaktoren und Früherkennung

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.1.a	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.		1	AASLD [3]
3.1.b	Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	EK		
3.2.	Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte ab einem PAGE-B-Score von 10 eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	B	2	de novo [4, 5]
3.3.	Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	EK		
3.4.	Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	EK		

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.1.2. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.5.	Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) sollen gegen das Hepatitis-B-Virus geimpft werden: ▪ alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat ▪ alle Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden ▪ alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät ▪ alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko	EK		
3.6.	Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCC zu verhindern.	EK		
3.7.	Patienten mit chronischer Hepatitis-Virusinfektion sollen gemäß den aktuellen Leitlinien betreut bzw. antiviral behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCC zu verhindern.	EK		
3.8.	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.	B	2	EASL [6–10]
3.9.	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken.	EK		
3.10.	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken.	EK		
3.11.	Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden.	EK		
3.12.	Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.	EK		

3.1.3. Vorsorgeuntersuchung

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.13.	Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	A	2	de novo [11]
3.14	Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	EK		
3.15.	Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.	A	2	EASL [6, 11–13]
3.16.	Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.	0	1	de novo [14]
3.17.	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibrosestadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen.	B	3	de novo [15, 16]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.2. Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.18.	In der palliativen Situation und bei unklarem Kontrastmittelverhalten in 2 unabhängigen Bildgebungen in der kurativen Situation sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.	EK		
3.19.	Die Typisierung des HCC soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sollten zum einen Sonderformen (z. B. fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/iCCA)) und wenn möglich auch das frühe HCC vom progredienten HCC und prämalignen Läsionen unterschieden werden. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.	EK		
3.20.	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats sollen die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrands (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.	EK		
3.21.	Wenn die Diagnose eines HCC nicht mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden kann, sollen in Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild weitere, insbesondere immunhistologische und/oder molekularpathologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.	EK		
3.22.	Molekularpathologische Untersuchungen können zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren eingesetzt werden. Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.	EK		

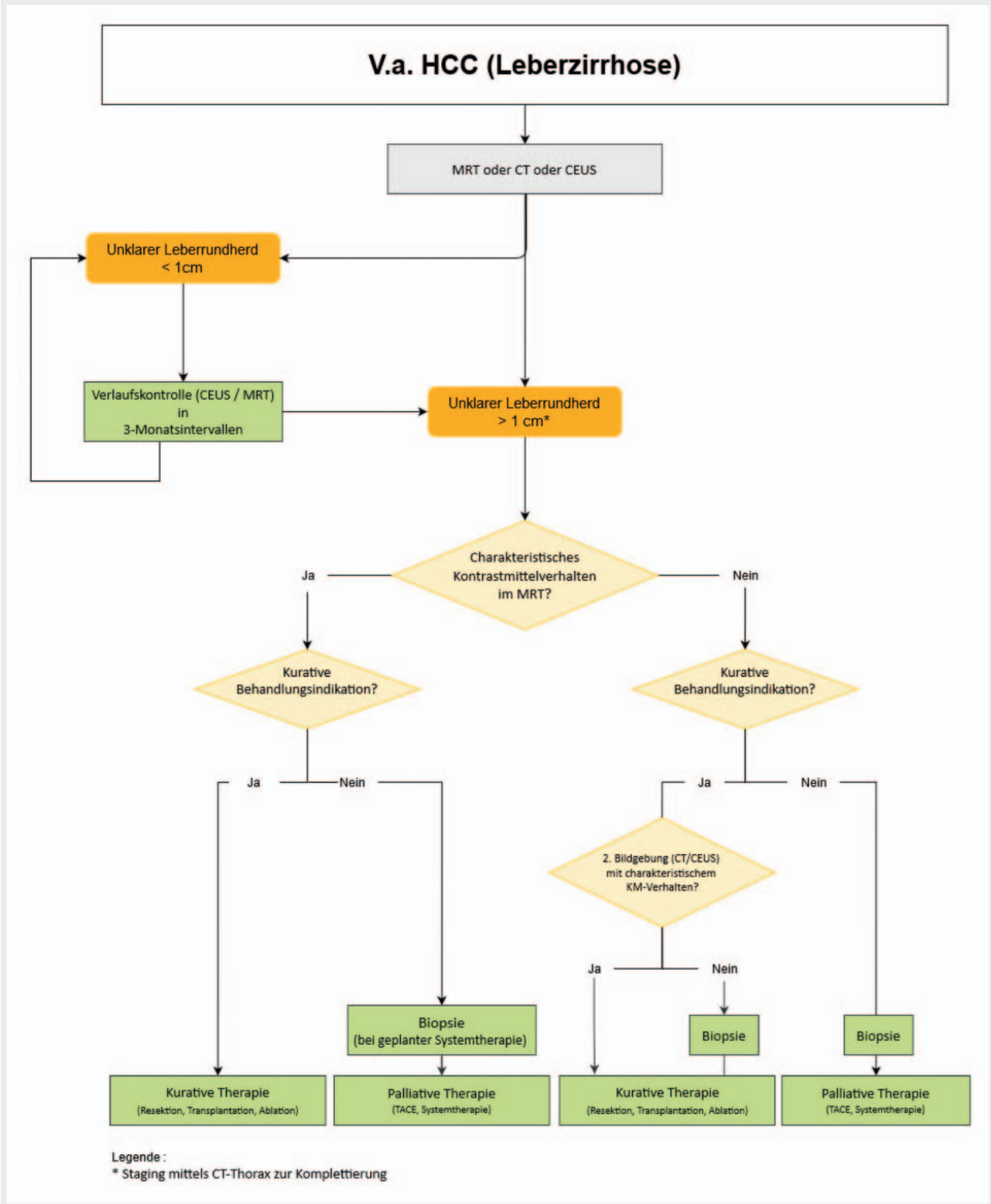
3.3. Bildgebende Diagnostik

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.23.	Die Sonografie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden.	EK		
3.24.	Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.	A	2	de novo [17–19]
3.25.	Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollten bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.	EK		
3.26.	Das Staging eines HCC soll ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten. Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich ein nativer CT-Thorax ergänzt werden.	EK		
3.27.	Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3-Monats-Intervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden.	B	4	de novo [20]
3.28.	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen.	B	4	
3.29.	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen.	EK		

3.3.1. Diagnostikalgorithmus

Malignitätsverdächtige Leberrundherde sollen in einer therapierelevanten Konstellation unmittelbar abgeklärt werden (siehe auch „Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einer HCC-verdächtigen Raumforderung“) (▶ **Abb. 1**: Diagnostikalgorithmus).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Diagnostikalgorithmus HCC.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.3.2. Staging-Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.30.	Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.	A	2	EASL [6, 21–29]
3.31.	Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM-Klassifikation verwendet werden.	EK		
3.32.	Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen.	EK		

3.4. Operative und interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.33.	Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	EK, Klug entscheiden		

3.4.1. Operative Therapieverfahren

3.4.1.1. Lebertransplantation

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.34.	Patienten mit einem kurativ behandelbaren hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.	EK, Klug entscheiden		
3.35.	Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.	EK		
3.36.	Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.	EK		
3.37.	Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.	EK		
3.38.	Bei einem AFP-Wert > 1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.	EK		
3.39.	Bei AFP-Anstieg auf > 1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.	EK		
3.40.	Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Wenn Patienten älter als 65 Jahre sind, sollte die Indikation zur Lebertransplantation allerdings besonders sorgfältig geprüft werden.	EK		

▶ **Tab. 7** Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation.

	solitärer Knoten	mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation
	keine extrahepatischen Manifestationen (cN0M0) keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)		
Mailand-Kriterien	≤ 5 cm (BÄK ≥ 1 cm und ≤ 5 cm)	max. 3 Herde ≤ 3 cm (BÄK ≥ 1 cm und ≤ 3 cm)	> 70 %
Up-to-7-Kriterien	≤ 7 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70 %
UCSF-Kriterien	≤ 6,5 cm	max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und eine maximale Summe der addierten Tumordurchmesser ≤ 8 cm	> 70 %

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 8** Definitionen.

Begriff	Definition
neoadjuvante Therapie	Behandlung, die vor einer operativen Maßnahme (z. B. Resektion oder Lebertransplantation) erfolgt, mit dem Ziel einer Verkleinerung der Tumormasse.
Bridging	Lokoregionäre Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf der Warteliste.
Downstaging	Vorbehandlung eines HCC außerhalb der Mailand-Kriterien mit dem Ziel der Tumorverkleinerung bis zu definierten Selektionskriterien (in der Regel: bis die Mailand-Kriterien erreicht sind).

3.4.1.1.1. Bridging-Therapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.41.	Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.	EK		
3.42.	Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.	A	1	de novo [30–32]
3.43.	Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	A	1	
3.44.	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.	EK		

3.4.1.1.2. Downstaging

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.45.	Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt.	0	1	de novo [31, 33, 34]
3.46.	Außerhalb der UCSF-Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden.	EK		
3.47.	Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	EK		

3.4.1.1.3. Nachsorge nach Lebertransplantation

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.48.	Die Tumornachsorge sollte nach den allgemeinen Empfehlungen der HCC-Nachsorge (siehe Kapitel Nachsorge 0) erfolgen.	EK		
3.49.	Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.	EK		

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.4.1.2. Resektion

3.4.1.2.1. Resektion beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.50.	Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.	EK		
3.51.	Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.	EK		

3.4.1.2.2. Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.52.	Bei einem singulären HCC-Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC-Knoten > 3 cm zu.	EK		
3.53.	Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.	EK		
3.54.	Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Besonders bei zukünftigen Lebertransplantationspatienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden.	EK		
3.55.	Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.	A	2	EASL [6, 35–39]
3.56.	Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.	A	2	EASL [6, 40–45]

3.4.2. Interventionelle Therapieverfahren

3.4.2.1. Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.57.	Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.	EK		
3.58.	Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.	A	1	EASL [6, 46, 47]
3.59.	Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) durchgeführt werden	EK		
3.60.	Bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension soll, bei einem HCC-Herd > 3 cm und < 5 cm, vor einer Thermoablation chemoembolisiert werden.	A	2	de novo [48–50]

3.4.2.2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.61.	Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.	A	2	de novo [51, 52]
3.62.	Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.		2	de novo [53]
3.63.	Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen.	EK		
3.64.	Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden.		2	de novo [53, 54]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.65.	Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.	EK		
3.66.	Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach 2 Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.	EK		

3.4.2.3. Transarterielle Radioembolisation (TARE)

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.67.	Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.	0	2	de novo [55–58]

3.4.3. Stereotaxie

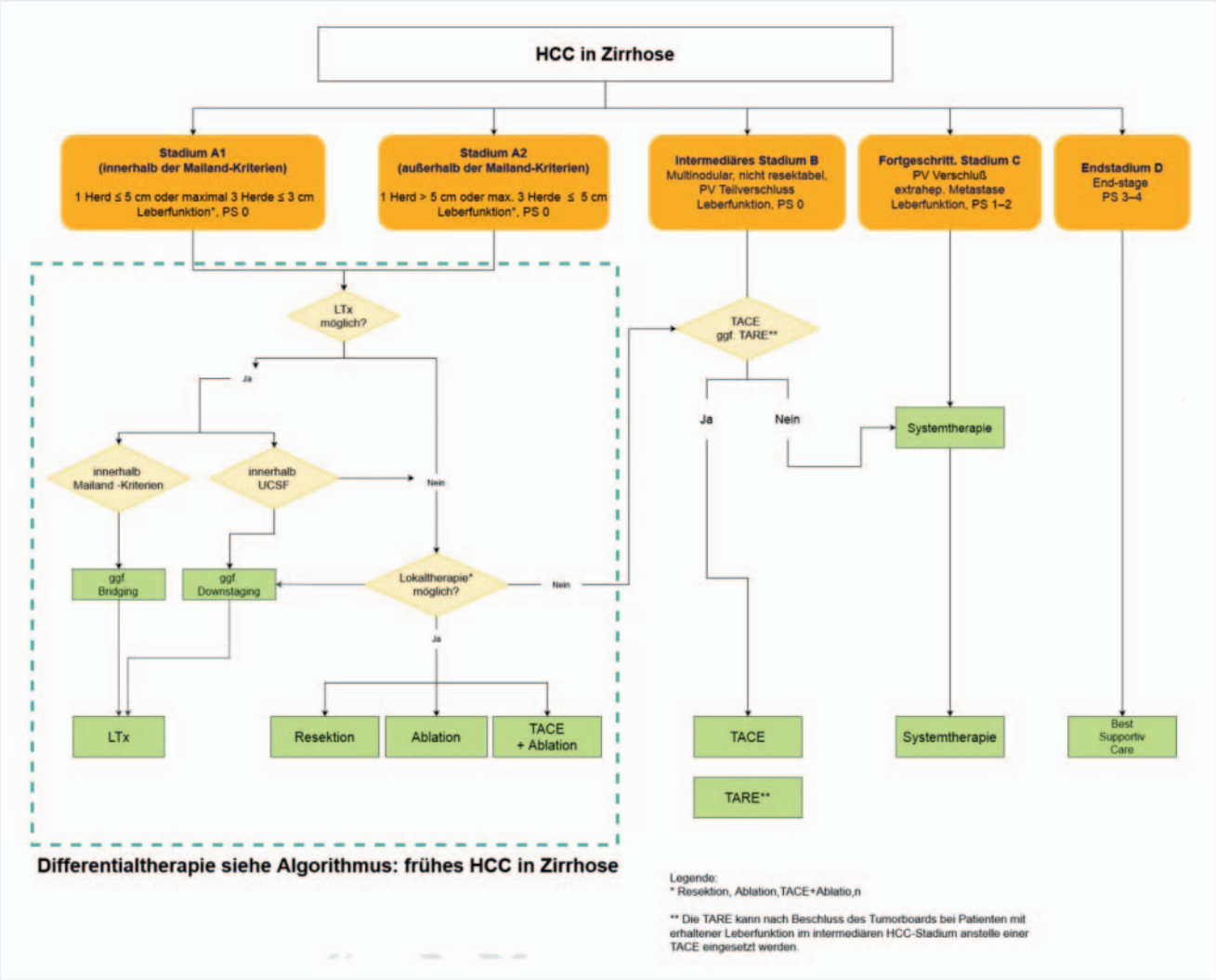
Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.68.	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) kann in Betracht gezogen werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind (z. B. hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, eingeschränkte Leberfunktion, technische Hindernisse).	EK		

3.4.4. Nachsorge und Erfolgskontrolle nach interventioneller Therapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.69	Erfolgskontrollen nach lokaler Therapie sollten mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT in einem Intervall von 4–12 Wochen nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus erfolgen.	EK		
3.70.	Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3–6 Monate mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT stattfinden.	EK		
3.71.	Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.	EK		
3.72.	Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.	EK		

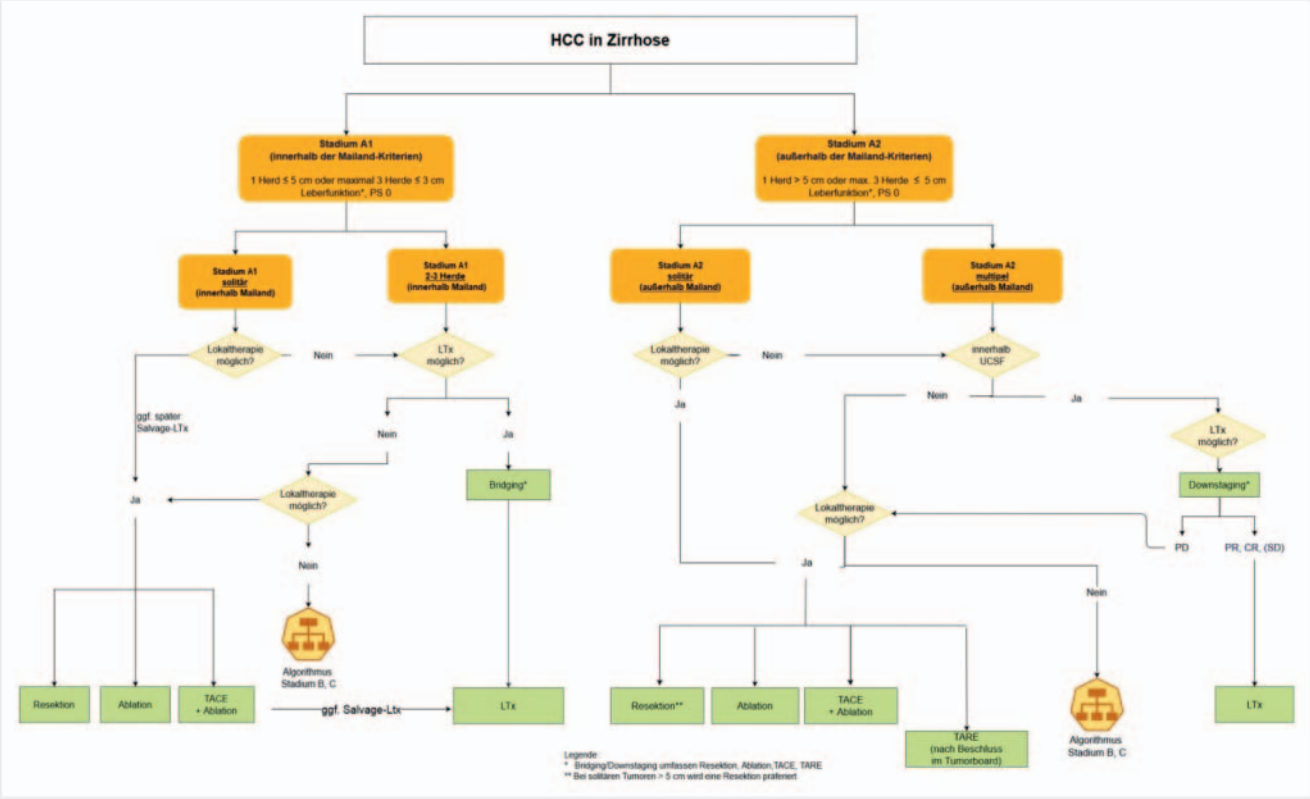
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.4.5. Therapiealgorithmus



▶ **Abb. 2** Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 3** Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2.

3.5. Systemtherapie

3.5.1. Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studien für die Systemtherapie des HCC

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.73.	Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für I. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF, II. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib sowie III. den VEGF-R2-Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Feto-protein-Wert von ≥ 400 ng/ml.		1–2	de novo [59–65]

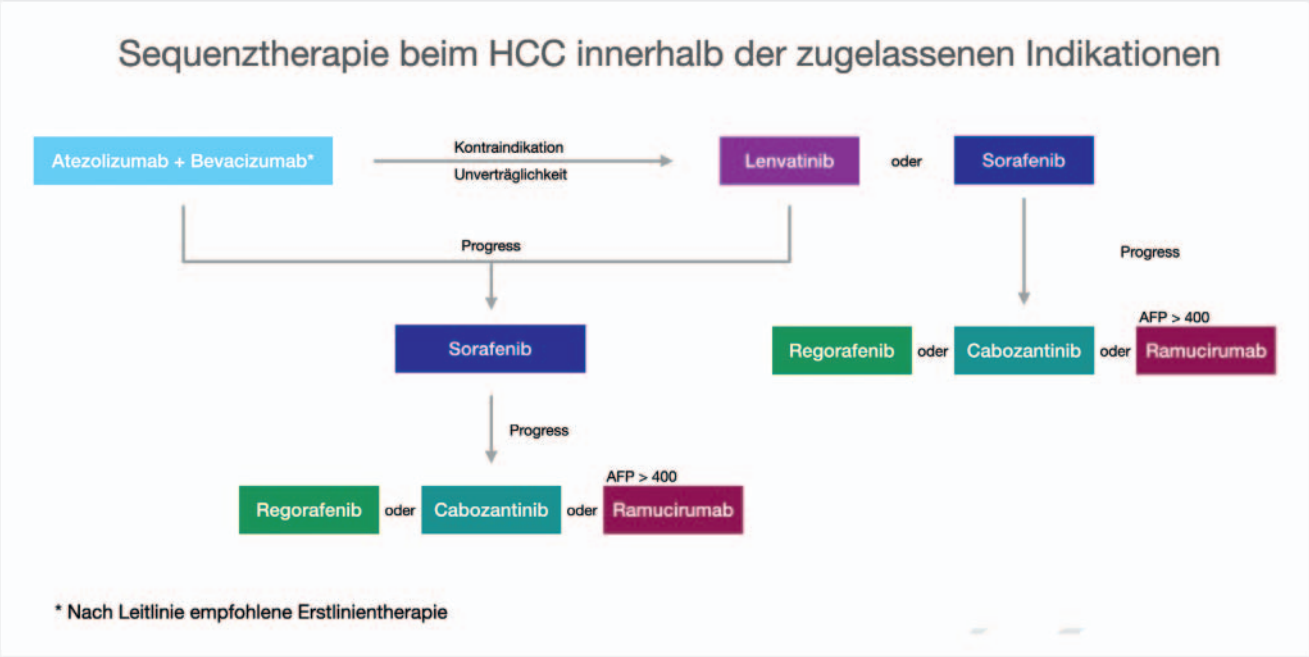
3.5.2. Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.74.	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	A	2	de novo [59, 61, 62]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.5.3. Medikamentöse Therapie nach Versagen, bei Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.75.	Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.	EK		
3.76.	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.	EK		
3.77.	Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0–1 soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml der VEGFR-2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	A	2	de novo [63–65]
3.78.	Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0–1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.	EK		
3.79	Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.	EK		
3.80.	Für einzelne Immuntherapie-naive HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann entweder eine Immun-Monotherapie mit den anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab oder eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab angeboten werden.	EK		



▶ **Abb. 4** Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.5.4. Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.81.	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, und mit einem ECOG-Status von 0–1 kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.	0	2	de novo [66–70]
3.82.	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, und einem ECOG-Status von 0–1 kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	EK		
3.83.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	EK		

3.5.5. Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.84.	Für HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A oder B mit 7 Punkten und BCLC C mit überwiegendem Leberbefall zeigt eine TARE keine Überlegenheit zu Sorafenib. Ein Vergleich zwischen TARE und anderen medikamentösen Therapien außer Sorafenib liegt bisher nicht vor.		2	de novo [55, 71]
3.85.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen.	A	2	de novo [71–74]

3.5.6. Adjuvante Therapie nach Resektion

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.86.	Bei HCC-Patienten nach erfolgreicher Resektion oder lokaler Ablation mit radiologisch kompletter Remission soll außerhalb von Studien keine adjuvante Systemtherapie durchgeführt werden.	A	2	de novo [72]

3.5.7. Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.87.	Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die am besten geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT) durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 und mRECIST sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.	EK		

3.5.8. HCC bei Kindern und Jugendlichen

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.88.	Patienten < 17 Jahre sollen einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum zugewiesen werden.	EK		

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

3.6. Supportivtherapie des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

3.6.1. Ernährung

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.89.	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.	EK		

3.6.2. Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.90.	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.	EK		
3.91.	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	S3-Leitlinie Palliativmedizin Langversion 2.1–Januar 2020
3.92.	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		
3.93.	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		
3.94.	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.	EK		

3.6.3. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.95.	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.	EK		
3.96.	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.	EK		
3.97.	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.	EK		

3.6.4. Psychoonkologie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.98.	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.	EK		
3.99.	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen.	EK		

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

4. Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome umfasst 2 Tumorentitäten. Zur Vereinfachung sind die Tumorentitäten hier getrennt veröffentlicht. An dieser Stelle verweisen wir daher auf die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms.

5. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren, die gemäß einer standardisierten Methodik von den starken (A) Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

6. Abbildungsverzeichnis

▶ **Abb. 1** Diagnostikalgorithmus HCC	95
▶ **Abb. 2** Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose	100
▶ **Abb. 3** Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2	101
▶ **Abb. 4** Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen	102

7. Tabellenverzeichnis

▶ **Tab. 1** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	86
▶ **Tab. 2** Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	87
▶ **Tab. 3** Beteiligte Experten	87
▶ **Tab. 4** Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	91
▶ **Tab. 5** Schema der Empfehlungsgraduierung	92
▶ **Tab. 6** Konsensstärke	92
▶ **Tab. 7** Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation	96
▶ **Tab. 8** Definitionen	97

Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Literatur

[1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653_2011

[2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013]. Available from: http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html

[3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020–1022

[4] Brouwer WP et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. J Viral Hepat 2017; 24: 1023–1031

[5] Papatheodoridis G et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. J Hepatol 2016; 64: 800–806

[6] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182–236

[7] Inoue M et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (4): 293–300

[8] Bravi F et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev 2017; 26: 368–377

[9] Aleksandrova K et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr 2015; 102: 1498–1508

[10] Setiawan VW et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. Gastroenterology 2015; 148: 118–125; quiz e15

[11] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 417–422

[12] Pocha C et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 303–312

[13] Trinchet JC et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatology 2011; 54: 1987–1997

[14] Tzartzeva K et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology 2018; 154: 1706–1718.e1

[15] Song BG et al. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 1447–1452

[16] Ioannou GN et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. Gastroenterology 2019; 157: 1264–1278.e4

[17] Burrel M et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology 2003; 38: 1034–1042

[18] Di Martino M et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. Eur Radiol 2013; 23: 887–896

[19] Haradome H et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. J Magn Reson Imaging 2011; 34: 69–78

[20] Khalili K et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. J Hepatol 2011; 54: 723–728

[21] Chan AC et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. HPB (Oxford) 2013; 15: 439–448

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[22] Chevret S et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol 1999; 31: 133–141

[23] Johnson PJ et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol 2015; 33: 550–558

[24] Kitai S et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. Oncology 2008; 75 (Suppl. 1): 83–90

[25] Leung TW et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer 2002; 94: 1760–1769

[26] Marrero JA et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology 2005; 41: 707–716

[27] Pinato DJ et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2017; 66: 338–346

[28] Vitale A et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. Transplant Proc 2009; 41: 1260–1263

[29] Yau T et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2014; 146: 1691–1700.e3

[30] Huang X, Lu S. Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol 2017; 52: 143–149

[31] Kulik L et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2018; 67: 381–400

[32] Sneiders D et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. Transplantation 2018; 102: 88–96

[33] Degroote H et al. Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. A retrospective, multicentric validation study in Belgium. Surg Oncol 2019; 33: 231–238

[34] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. Liver Transpl 2015; 21: 1142–1152

[35] Bruix J et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1344–1354

[36] Lee JH et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2015; 148: 1383–1391.e6

[37] Mazzaferro V et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology 2006; 44: 1543–1554

[38] Samuel M et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: Cd001199

[39] Takayama T et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 802–807

[40] Chen MS et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006; 243: 321–328

[41] Feng K et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 57: 794–802

[42] Huang J et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg 2010; 252: 903–912

[43] Ng KKC et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2017; 104: 1775–1784

[44] Yin L et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. J Hepatol 2014; 61: 82–88

[45] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52–60

[46] Di Costanzo GG et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 559–565

[47] Cucchetti A et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis 2014; 46: 257–263

[48] Peng ZW et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2013; 31: 426–432

[49] Liu H et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. Br J Surg 2016; 103: 348–356

[50] Endo K et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Scand J Gastroenterol 2018; 53: 1575–1583

[51] Lo CM et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35: 1164–1171

[52] Llovet JM et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–1739

[53] Golfieri R et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2014; 111: 255–264

[54] Lammer J et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33: 41–52

[55] Abdel-Rahman O, Elsaye Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2020; 1: Cd011313

[56] Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Biol Med 2018; 15: 299–310

[57] Ludwig JM et al. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2017; 27: 2031–2041

[58] Casadei Gardini A et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Onco Targets Ther 2018; 11: 7315–7321

[59] Finn RS et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894–1905

[60] Cheng AL et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34

[61] Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–390

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[62] Kudo M et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet 2018; 391: 1163–1173

[63] Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66

[64] Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54–63

[65] Zhu AX et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282–296

[66] Marrero JA et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol 2016; 65: 1140–1147

[67] Ganten TM et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. Clin Cancer Res 2017; 23: 5720–5728

[68] Leal CRG et al. Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. Invest New Drugs 2018; 36: 911–918

[69] Pressiani T et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. Ann Oncol 2013; 24: 406–411

[70] Ogasawara S et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. Invest New Drugs 2015; 33: 729–739

[71] Vilgrain V et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1624–1636

[72] Lencioni R et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. J Hepatol 2016; 64: 1090–1098

[73] Meyer T et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 565–575

[74] Chow PKH et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2018; 36: 1913–1921

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.