

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellären Karzinoms

Langversion 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL

Autoren

Voesch Sabrina¹, Bitzer Michael¹, Albert Jörg², Bartenstein Peter³, Bechstein Wolf⁴, Blödt Susanne⁵, Brunner Thomas⁶, Dombrowski Frank⁷, Evert Matthias⁸, Follmann Markus⁹, La Fougère Christian¹⁰, Freudenberger Paul¹¹, Geier Andreas¹², Gkika Eleni¹³, Götz Martin¹⁴, Hammes Elke¹⁵, Helmberger Thomas¹⁶, Hoffmann Ralf-Thorsten¹⁷, Hofmann Wolf-Peter¹⁸, Huppert Peter¹⁹, Kautz Achim²⁰, Knötgen Gabi²¹, Körber Jürgen²², Krug David²³, Lammert Frank²⁴, Lang Hauke²⁵, Langer Thomas²⁶, Lenz Philipp²⁷, Mahnken Andreas²⁸, Meining Alexander²⁹, Micke Oliver³⁰, Nadalin Silvio³¹, Nguyen Huu Phuc³², Ockenga Johann³³, Oldhafer Karl-Jürgen³⁴, Paprottka Philipp³⁵, Paradies Kerstin³⁶, Pereira Philippe³⁷, Persigehl Thorsten³⁸, Plauth Mathias³⁹, Plentz Ruben⁴⁰, Pohl Jürgen⁴¹, Riemer Jutta⁴², Reimer Peter⁴³, Ringwald Johanna⁴⁴, Ritterbusch Ulrike⁴⁵, Roeb Elke⁴⁶, Schellhaas Barbara⁴⁷, Schirmacher Peter⁴⁸, Schmid Irene⁴⁹, Schuler Andreas⁵⁰, von Schweinitz Dietrich⁵¹, Seehofer Daniel⁵², Sinn Marianne⁵³, Stein Alexander⁵⁴, Stengel Andreas⁵⁵, Steubesand Nadine⁵⁶, Stoll Christian⁵⁷, Tannapfel Andrea⁵⁸, Taubert Anne⁵⁹, Trojan Jörg⁶⁰, van Thiel Ingo⁶¹, Tholen Reina⁶², Vogel Arndt⁶³, Vogl Thomas⁶⁴, Vorwerk Hilke⁶⁵, Wacker Frank⁶⁶, Waidmann Oliver⁶⁷, Wedemeyer Heiner⁶⁸, Wege Henning⁶⁹, Wildner Dane⁷⁰, Wittekind Christian⁷¹, Wörns Marcus-Alexander⁷², Galle Peter⁷², Malek Nisar⁷³

Institute

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

- 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: e56–e130
DOI 10.1055/a-1589-7568
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

Inhaltsverzeichnis	Seite
Wesentliche Neuerungen in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms	e59
1. Informationen zu dieser Leitlinie	e59
1.1. Herausgeber	e59
1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)	e59

Inhaltsverzeichnis	Seite
1.3. Finanzierung der Leitlinie	e60
1.4. Kontakt	e60
1.5. Zitierweise	e60
1.6. Besonderer Hinweis	e60
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	e60

Inhaltsverzeichnis	Seite
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe
1.9.1.	Koordination und Redaktion
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen
1.9.3.	Patientenbeteiligung
1.9.4.	Methodische Begleitung
1.10.	Verwendete Abkürzungen
2.	Einführung
2.1.	Geltungsbereich und Zweck
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung
2.1.2.	Adressaten
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren
2.1.4.	Grundlagen der Methodik
2.1.5.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)
2.1.6.	Schema der Empfehlungsgraduierung
2.1.7.	Statements
2.1.8.	Expertenkonsens (EK)
2.1.9.	Klug entscheiden
2.1.10.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte
3.	Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms
3.1.	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
3.1.1.	Risikofaktoren und Früherkennung
3.1.2.	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos
3.1.2.1.	Primäre Prävention
3.1.2.2.	Sekundäre Prävention
3.1.2.3.	Tertiäre Prävention
3.1.3.	Vorsorgeuntersuchung
3.2.	Histopathologische und molekulare Diagnostik
3.2.1.	Typisierung des hepatozellulären Karzinoms
3.2.2.	Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie
3.2.3.	Molekulare Diagnostik
3.3.	Bildgebende Diagnostik
3.3.1.	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?
3.3.2.	Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC
3.3.3.	Diagnostikalgorithmus
3.3.4.	Staging-Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)
3.4.	Operative und interventionelle Therapieverfahren
3.4.1.	Operative Therapieverfahren

Inhaltsverzeichnis	Seite
3.4.1.1.	Lebertransplantation
3.4.1.1.1.	Kontraindikationen für eine Lebertransplantation
3.4.1.1.2.	Bridging-Therapie
3.4.1.1.3.	Downstaging
3.4.1.1.4.	Nachsorge nach Lebertransplantation
3.4.1.2.	Resektion
3.4.1.2.1.	Resektion beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose
3.4.1.2.2.	Nachsorge beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose
3.4.1.2.3.	Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose
3.4.1.2.4.	Nachsorge nach Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose
3.4.2.	Interventionelle Therapieverfahren
3.4.2.1.	Perkutane Ablation
3.4.2.2.	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
3.4.2.3.	Transarterielle Radioembolisation (TARE)
3.4.3.	Stereotaxie
3.4.4.	Nachsorge und Erfolgskontrolle
3.4.5.	Therapiealgorithmus
3.5.	Systemtherapie
3.5.1.	Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studien für die Systemtherapie des HCC
3.5.2.	Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC
3.5.3.	Medikamentöse Therapie nach Versagen, bei Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC
3.5.4.	Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C
3.5.5.	Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie
3.5.6.	Adjuvante Therapie nach Resektion
3.5.7.	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie
3.5.8.	HCC bei Kindern und Jugendlichen
3.6.	Supportivtherapie des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome
3.6.1.	Ernährung
3.6.2.	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA
3.6.3.	Integration von Palliativversorgung
3.6.3.1.	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung
3.6.3.2.	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA
3.6.4.	Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Inhaltsverzeichnis		Seite
3.6.5.	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	e104
3.6.6.	Psychoonkologie	e105
3.6.6.1.	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	e106
4.	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	e106
5.	Qualitätsindikatoren	e106
6.	Anhang	e108
6.1.	Literaturübersichten	e108
6.1.1.	Kapitel 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren	e108
6.2.	Übersicht der gestrichenen Empfehlungen in Version 2.0	e116
7.	Abbildungsverzeichnis	e117
8.	Tabellenverzeichnis	e117
Literatur		e117

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:

- **Histopathologische und molekulare Diagnostik):** Die Leberbiopsie wurde als wichtige diagnostische Maßnahme zur Diagnosestellung des hepatozellulären Karzinoms (in der zirrhotischen Leber) gestärkt. In der palliativen Situation sollte eine biopsische Sicherung erfolgen.
- **Bildgebende Diagnostik:** 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):** 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, ablativ Verfahren und Leberresektion) zur Verfügung.

▪ Interventionelle Therapieverfahren):

- 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: Zum Zeitpunkt der letzten Leitlinie konnte nur Sorafenib evidenzbasiert empfohlen werden. Zwischenzeitlich sind mehrere weitere Substanzen hinzugekommen:

- Die Kombinationstherapie 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 Karzinome, 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.

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 Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle

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

Stellvertretender 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 Thoraxchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

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.
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.

► **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., Helmlinger 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.	beidseits
BillIN	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
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 Unknown Primary
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
DCP	des-Gamma-Carboxyprothrombin

Abkürzung	Erläuterung
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
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	Äquivalenzdosis von 2 Gy
ERC(P)	endoskopische retrograde Cholangio(pankreatik)ografie
ESCU LAP	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	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
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

Abkürzung	Erläuterung
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
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	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie
MR(T)	Magnetresonanztomografie
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

Abkürzung	Erläuterung
PR	Partial Remission
PS	Progressive Disease
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvene
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 Impfkommision
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

► 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 Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	einzelne Querschnittstudie 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 Kontroll-Larm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität*,**	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 ^{3,4}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	systematische Übersichtsarbeit 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), 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.

für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

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 wird 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/>.

► **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

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 Konsensuskonferenz) 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 Industriedrittmitteln in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5000 €/Jahr

und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam es zur Feststellung eines moderaten Interessenkonflikts.

- 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 weder einen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

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 abschließend ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Diagnostik und Therapie des hepatzellulären Karzinoms

3.1. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

3.1.1. Risikofaktoren und Früherkennung

3.1)a	evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence 1	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.	
	Leitlinienadaptation: HCC-Leitlinie 2013, AASLD [3]	
	starker Konsens	

3.1.b	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Level of Evidence EK	Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	
	starker Konsens	

Die Inzidenz von malignen Lebertumoren ist in den letzten Dekaden deutlich angestiegen. Das primäre Leberzellkarzinom (HCC) ist hierbei der weltweit häufigste maligne Lebertumor. Nach aktuellen GLOBOCAN-Daten erkrankten 2018 weltweit mehr als 841 000 Menschen an einem primären Lebertumor (HCC und intrahepatisches Cholangiokarzinom) und mehr als 781 000 verstarben daran [4]. 2014 erkrankten in Deutschland 9083 Patienten an einem primären Leberkrebs und 7686 verstarben daran [5]. Bis zu 80 % der globalen Erkrankungsfälle betreffen südostasiatische Länder und Länder des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara. Dies wird vor allem durch die dort hohe Inzidenz einer chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion bedingt. In Europa, Nordamerika und Japan ist die HCC-Inzidenz deutlich niedriger. Die häufigsten Risikofaktoren für ein HCC in Deutschland sind derzeit eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und Alkoholkonsum. Die Inzidenz des HCC in der westlichen Welt hat sowohl aufgrund chronischer HCV-Infektionsbedingter Leberzirrhosen als auch der deutlichen Zunahme nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen (NAFLD) und nichtalkoholischer Fettleberhepatitiden (NASH) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose deutlich zugenommen [6].

Eine Leberzirrhose ist jedoch weiterhin der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC. Prinzipiell weist jeder Patient mit einer Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie (HCV, HBV, NASH/metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholabusus, Hämochromatose, α 1-Antitrypsin-Mangel u. a.) ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Das relative Risiko unterscheidet sich jedoch je nach Ursache der Erkrankung erheblich. Kohortenstudien haben gezeigt, dass etwa 1–8 % aller Patienten mit Zirrhose ein HCC entwickeln (2 % bei HBV, 3–8 % bei HCV) [7–9]. Bei einer NAFLD oder NASH variiert hingegen die HCC-Inzidenz sehr stark (0,004–7,6 %) [10, 11]. Je nach Gesundheitswesen ist ein HCC-Früherkennungsprogramm kosteneffizient ab einer jährlichen HCC-Inzidenz von 0,2 % bzw. 1,5 % [12, 13].

3.2)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Brouwer 2017 [14], Papatheodoridis 2016 [15]	
	Konsens	

Patienten mit chronischer HBV weisen auch trotz antiviraler Therapie ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Durch eine antivirale Therapie wird das Risiko verringert. Durch Verwendung des PAGE-B-Scores kann eine Risikostratifizierung erfolgen [15].

Durch eine antivirale Therapie bei chronischer HBV mit einem Nukleoside/Nukleotide-Analogon wird sowohl das Risiko der Progression der Leberzirrhose inkl. hepatischer Dekompensation als auch das HCC-Risiko reduziert [6]. Diese Patienten weisen jedoch trotz antiviraler Therapie teilweise ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf [16]. Für asiatische Patienten wurden deshalb verschiedene klinische Risikobewertungssysteme, wie z. B. GAG-HCC, CU-HCC oder der REACH-B-Score, publiziert [17–19].

Für kaukasische Patienten mit chronischer HBV wurde das PAGE-B-Bewertungssystem etabliert [15]. Hierbei wird aufgrund folgender Punkte ein Score errechnet:

- Alter (16–29 Jahre: 0 Punkte; 30–39 Jahre: 2 Punkte; 40–49 Jahre: 4 Punkte; 50–59 Jahre: 6 Punkte; 60–69 Jahre: 8 Punkte und ≥ 70 Jahre: 10 Punkte),
- Geschlecht (weiblich: 0 Punkte; männlich: 6 Punkte) und
- Thrombozytenzahl ($\geq 200/\text{nl}$: 0 Punkte; 100–199/ nl : 6 Punkte; $< 100/\text{nl}$: 9 Punkte).

Aus Praktikabilitätsgründen wurde das Vorhandensein einer Leberzirrhose nicht in das Bewertungssystem aufgenommen. Das 5-Jahres-HCC-Risiko lag bei einem PAGE-B-Score ≤ 9 bei 0 %, bei einem PAGE-B-Score 10–17 bei 3 % und bei einem PAGE-B-Score ≥ 18 bei 17 %. Im Vergleich zu GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B- und FIB-4-Score konnte der PAGE-B-Score das HCC-Risiko bei kaukasischen Patienten mit chronischer HBV-Infektion besser vorhersagen [14]. Eine große Untersuchung aus China konnte jüngst zeigen, dass der PAGE-B-Score ebenfalls für die HCC-Risikoeinschätzung asiatischer Patienten geeignet ist [20].

3.3)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist die Risikoanalyse deutlich schwieriger. In der EASL-Leitlinie wird das Risiko bei fortgeschrittener Fibrose zwar gewürdigt, aufgrund der damaligen Datenlage jedoch resultierte nur eine schwache Empfehlung, eine Früherkennung durchzuführen [6]. In der AASLD-Leitlinie fehlt eine solche Betrachtung bislang [21].

Diabetes und Adipositas sind etablierte Risikofaktoren sowohl für eine NAFLD als auch für die Entwicklung eines HCC. Ursächlich sind eine Insulinresistenz und entzündliche Veränderungen der Leber bei NAFLD, was letztlich zu einer NASH führen kann. Patienten mit NASH und Leberzirrhose weisen ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Das HCC-Risiko bei NASH ohne Zirrhose ist hingegen variabel. Etliche jüngere Publikationen konnten zeigen, dass bei einem Teil

der Patienten mit NASH und HCC keine Zirrhose vorhanden ist [10, 22]. Hierbei handelt es sich jedoch in der Regel um retrospektive Kohortenstudien.

3.4)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	
	starker Konsens	

Chronische Lebererkrankungen unterschiedlicher Ursachen können zu einer Fibrosierung des Lebergewebes bis hin zur Leberzirrhose führen. Die Festlegung des Fibrose-Stadiums erfolgt klassischerweise histopathologisch anhand verschiedener Klassifikationssysteme, die häufig krankheitsspezifisch sind, wie z. B. dem METAVIR-Score, nach Desmet und Scheuer, Knodell oder Ishak [23]. Eine fortgeschrittene Fibrose ($\geq \text{F3}$) zeigt histopathologisch gemäß METAVIR-Score eine portale Faservermehrung mit zahlreichen Bindegewebssepten ohne Zirrhose. Bildgebende Verfahren wie Sonografie, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) erlauben erst in fortgeschrittenen Stadien den sicheren Nachweis einer Leberzirrhose. Die histopathologische Klassifikation des Fibrose-Stadiums anhand einer Leberbiopsie wird zunehmend verlassen aufgrund der Invasivität, der niedrigen Akzeptanz, der Kosten, aber auch wegen eines potenziellen Stichprobenfehlers aufgrund eines inhomogenen fibrotischen Umbaus.

Zur nichtinvasiven Bestimmung der Lebersteifigkeit als Surrogatmarker einer Leberfibrose oder Zirrhose stehen deshalb heute verschiedene elastografische Verfahren, wie z. B. die transiente hepatische Elastografie (Fibroscan®), die Scherwellen-Elastografie – auch als Acoustic-Radiation-Force-Impulse (ARFI)-Elastografie bezeichnet – und die MR-Elastografie, zur Verfügung [24]. Daneben kommen verschiedene blutbasierte, häufig krankheitsspezifische Fibrose-Scores zur Einschätzung einer Leberfibrose zur Anwendung, z. B. APRI-Index, NAFLD-Fibrose-Score, FIB-4 u. a. [23, 25–27]. Bei den meisten Patienten lässt sich mithilfe nichtinvasiver Verfahren das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Fibrose oder einer Leberzirrhose zuverlässig vorhersagen [23, 28].

Bei Patienten ohne chronische HBV und ohne Leberzirrhose ist das Risiko für die Entwicklung eines HCC deutlich niedriger [6]. Dementsprechend empfehlen weder AASLD noch EASL eine routinemäßige Früherkennung für diese Populationen [6, 21]. Patienten mit einer Leberzirrhose bei chronischer HCV weisen ein hohes HCC-Risiko mit einer jährlichen HCC-Inzidenz von 3–8 % auf [29, 30]. Liegt keine fortgeschrittene Leberfibrose vor, ist das Risiko gering [30]. Das HCC-Risiko sinkt bei Patienten mit chronischer HCV nach erfolgreicher Viruseradikation (sustained virological response, SVR) deutlich auf 0,33 %–0,9 %/Jahr [29, 31]. Bei bereits vorhandener Leberzirrhose ist das HCC-Risiko trotz SVR weiterhin erhöht. In der Literatur wird für diese Patienten ein HCC-Risiko zwischen 1,5 und 2,4 %/Jahr berichtet [9, 29, 32]. Patienten mit SVR und einem erhöhtem AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) > 2 , ein nichtinvasiver Marker zur Detektion einer Leberfibrose,

weisen auch ohne gesicherte Leberzirrhose ein leicht erhöhtes HCC-Risiko von 0,48 %/Jahr auf [31]. Die asiatisch-pazifische HCC-Leitlinie hat diese relevanten Änderungen der Risikofaktoren bereits implementiert [33]. Entsprechend wird eine Früherkennung dort bei chronischer HCV nach SVR für ältere Patienten bzw. bei erniedrigter Thrombozytenzahl bzw. beim Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes bzw. fortgesetztem Alkoholkonsum unabhängig vom Nachweis einer Leberzirrhose empfohlen.

Weiterhin nimmt der Anteil der Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer NASH insbesondere in den USA und Europa deutlich zu, und häufig liegt bei diesen Patienten noch keine Zirrhose vor [22]. Die HCC-Risikobewertung von Patienten mit NASH ohne Vorliegen einer Leberzirrhose ist deutlich schwieriger. Bei Vorliegen einer NAFLD bzw. einer NASH ohne Hinweise für eine fortgeschrittene Fibrose ist das HCC-Risiko niedrig und rechtfertigt daher im Allgemeinen noch keine Früherkennung [6, 21, 33].

Aufgrund der Häufigkeit einer NAFLD ist zu erwarten, dass dieser Risikofaktor in der nächsten Dekade der häufigste HCC-Auslöser in der westlichen Welt sein wird [34]. Ein Typ-2-Diabetes verdoppelte das Risiko für ein Fortschreiten der NAFLD und das Mortalitätsrisiko stieg mit dem Krankheitsstadium an [35]. Eine wichtige Aufgabe der nächsten Jahre wird sein, Patienten mit NAFLD und erhöhtem HCC-Risiko anhand prädiktiver Marker zu identifizieren und diese im Rahmen einer Früherkennung zu überwachen [36]. Hierzu kann gemäß deutscher NAFLD-Leitlinie eine Kombination von blutbasierten/demografischen Bewertungssystemen und nichtinvasiver apparativer Diagnostik zur Anwendung kommen [25, 26].

Bei Vorliegen einer nichtalkoholischen Steatohepatitis gibt es mehrere Genvarianten (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 und HSD17B13), die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC aufweisen, wohingegen eine Variante im HSD17B13-Gen rs72613567 das Risiko reduziert. Eine Addition der Risiko-Allele im PNPLA3-, TM6SF2- und HSD17B13-Gen ergab beim Vorliegen von 4 Risiko-Allelen ein 3,3-fach erhöhtes und beim Vorliegen von 5–6 Risiko-Allelen ein 29-fach erhöhtes HCC-Risiko in der Bevölkerung (über 100 000 Personen aus Kopenhagen, über 300 000 Personen aus der UK-Biobank) [37].

Auch bei anderen selteneren Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC vorliegen.

Unter anderem ergaben Daten aus dem Schwedischen Porphyrie-Register bei den über 50-jährigen eine jährliche Inzidenz an primären Lebertumoren von 1,8 %. Bisher liegen hier die Daten jedoch nur als Abstract vor [38].

Bei Vorliegen einer Glykogenspeicherkrankheit, insbesondere Typ Ia und Ib, muss mit dem Auftreten von Adenomen gerechnet werden [39]. Patienten mit M. Gaucher haben ein deutlich erhöhtes Risiko, auch ohne Zirrhose ein HCC zu entwickeln [40].

Die Tyrosinämie Typ I (HT I) ist inzwischen in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Unbehandelt ist sie der häufigste Grund für das HCC beim Kind. Seit Einführung der Therapie mit Nitisinon hat sich die Prognose der behandelten Kinder so massiv verbessert, dass die Patienten i. d. R. das Erwachsenenalter erreichen [41] (► **Tab. 7**).

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

3.1.2.1. Primäre Prävention

3.5)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad EK	Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) sollen gegen 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.	
	Leitlinienadaptation: S3 DGVS HBV	
	starker Konsens	

Die intrauterine oder peripartale HBV-Transmission von der Mutter auf den Fötus ist weltweit wahrscheinlich für die Hälfte aller HBV-Erkrankungsfälle verantwortlich [44]. Das Risiko einer Übertragung von HBeAg-positiven Müttern auf ihre Kinder liegt bei 70–90 %. Bei HBeAg-negativen Müttern ist das Risiko niedriger. Durch die Einführung von Vakzinierungsprogrammen wird das vertikale Transmissionsrisiko um 90 % reduziert. In Taiwan wurde durch die Einführung von HBV-Vakzinierungsprogrammen ab den 1980er-Jahren die Rate von HBV-Neuinfektionen bei Kindern von 86–96 % auf 12–14 % (HBeAg-positiv Mütter) bzw. von 10–12 % auf 3–4 % (HBeAg-negative Mütter) gesenkt. Als Folge ist die HCC-Inzidenz, insbesondere bei männlichen Jugendlichen, deutlich rückläufig [45, 46]. In Deutschland wurde die HBV-Vakzinierung 1995 durch die STIKO eingeführt.

3.1.2.2. Sekundäre Prävention

3.6)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCC zu verhindern.	
	starker Konsens	

3.7)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

► **Tab. 7** HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD.

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
HCV ohne Zirrhose SVR nach DAAD	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose* keine fortgeschrittene Leberfibrose	0,4 % 0,4–1,6 % 0,2–1,0 %	Kanwal 2020 [9]
HCV-Zirrhose SVR nach DAAD	persistierende fortgeschrittene Leberfibrose* Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,9–2,2 % 3,5–6,5 % 0,6–2,8 %	Kanwal 2020 [9]
HBV	HBsAg-Trägerstatus**	0,03–0,07 %	Raffetti 2016 [42]
	chronische HBV ohne Zirrhose (unbehandelt)**	0,12 %	
	chronische HBV mit Zirrhose (unbehandelt)**	2,03 %	Raffetti 2016 [42]
	chronische HBV ohne Zirrhose (behandelt)	0,01–1,4 %	Papatheodoridis 2015 [43]
NASH	chronische HBV mit Zirrhose (behandelt)	0,9–5,4 %	Papatheodoridis 2015 [43]
	NASH mit Zirrhose und mit hohem FIB-4***	1,36 %	Kanwal 2018 [10]
	NASH mit Zirrhose und normalem FIB-4	0,48 %	Kanwal 2018 [10]
	NASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4	0,04 %	Kanwal 2018 [10]
NAFLD	NASH ohne Zirrhose und normalem FIB-4	0,004 %	Kanwal 2018 [10]
	ohne Leberfibrose	0,001 %	Simeone 2017 [35]
	fortgeschrittene Leberfibrose	0,03 %	
	Zirrhose	0,6 %	

* Die Berechnung des FIB-4-Scores erfolgt anhand folgender Formel: $\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT (U/l)} / [\text{Thrombozytenzahl (109/l)} \times \sqrt{\text{GPT (U/l)}}]$. Das Risiko für eine fortgeschrittene ($\geq$ Metavir F3) Leberfibrose wurde durch einen FIB-4-Score $> 3,25$ definiert; bei einem FIB-4-Score $< 1,45$ ist eine fortgeschrittene Leberfibrose unwahrscheinlich; bei einem FIB-4-Score zwischen 1,45 und 3,25 erfolgt zusätzlich die Bestimmung des APRI-Scores ($\geq 1,5$: hohes Risiko; $< 1,5$: geringes Risiko) zur Risikobewertung.

** Daten für Europa.

*** definiert als ein FIB-4-Score $\geq 2,67$.

Die Indikation zur Therapie sowie Auswahl, Dosis und Dauer der antiviralen Therapie der Hepatitis B oder C erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sowie dem Addendum bzgl. der HCV-Therapie (Stand 04/2020). Andere behandelbare chronische Lebererkrankungen werden gemäß aktuellen Leitlinien behandelt (<https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-dgvs>).

3.8)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.	
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation: EASL HCC 2018 [6] (Inoue 2005 [47], Bravi 2017 [48], Aleksandrova 2015 [49], Setiawan 2015 [50])	
	starker Konsens	

Kaffeeconsum ist bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sowohl mit einem verminderten Risiko einer Fibrose-Progression als auch einer HCC-Risikoreduktion assoziiert [51]. Der protektive Effekt ist abhängig von der täglichen Kaffeemenge. Die Risikoreduktion für eine Progression der Lebererkrankung bzw. für das Versterben an einer chronischen Lebererkrankung ist sogar noch stärker ausgeprägt als die Reduktion des HCC-Risikos

[48, 50]. Obwohl es sich bei den meisten Studien um retrospektive Kohortenstudien handelt und die Angaben zu Tassengröße, Kaffeeart und täglicher Menge nicht standardisiert sind, zeigen alle Metaanalysen einen mengenabhängigen, protektiven Effekt im Vergleich zu keinem Kaffeekonsum auf. Der Effekt scheint am deutlichsten zu sein bei einem Kaffeekonsum von 3 oder mehr Tassen/Tag [48, 50, 52]. Die HCC-Risikoreduktion bei dieser täglichen Kaffeemenge liegt im Bereich von 41–50 %. Der protektive Effekt von entkoffeiniertem Kaffee ist nicht so ausgeprägt wie der von koffeinhaltigem Kaffee [53]. Die Datenlage für einen protektiven Effekt von grünem Tee ist nicht eindeutig [54].

3.9)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken.	
	starker Konsens	

Das HCC-Risiko bei Diabetikern, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines metabolischen Syndroms, ist erhöht [9]. Vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz einer NASH und der Diabetes-Zunahme ist die Prävention eines HCC bei dieser Population

extrem relevant. Etliche Arbeiten, meist retrospektive Kohortenstudien, haben eine Reduktion der HCC-Inzidenz bei Diabetikern unter Metformin-Therapie gezeigt [55–57]. Eine Therapie mit Metformin bei Diabetes und chronischer Lebererkrankung weist kein erhöhtes Toxizitätsrisiko einschließlich des Risikos für eine Laktatazidose unter Beachtung der Kontraindikationen (z. B. chronisches Nierenversagen mit höhergradig reduzierter glomerulärer Filtrationsrate <30–60 ml/min/1,73 m²) auf [58, 59]. Eine Leberzirrhose ist kein Grund zur Beendigung einer Therapie mit Metformin. Patienten mit einer Leberzirrhose und Diabetes profitieren von einer Fortführung der Metformin-Therapie. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Verdopplung der Überlebenszeit berichtet (11,8 Jahre vs. 6,0 Jahre bei einem Child-Pugh-Stadium A und 7,7 Jahre vs. 3,5 Jahre bei einem höheren Child-Pugh-Stadium) [60]. In dieser Kohortenstudie wurde bei keinem Patienten (n = 172) eine Laktatazidose berichtet.

3.10)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken.	
	Konsens	

Regelmäßiger Alkoholkonsum stellt einen wichtigen Kofaktor für die Entwicklung eines HCC dar. Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion mit Leberzirrhose haben bei gleichzeitigem Alkoholkonsum ein deutlich höheres HCC-Risiko. In einer prospektiven Studie an 192 Patienten mit HCV-Zirrhose zeigte sich selbst bei leichtem bis moderatem Alkoholkonsum (median 15 g/Tag) verglichen mit einer Abstinenz eine kumulative 5-Jahres-HCC-Inzidenz von 23,8 % vs. 10,6 %. Für Patienten mit SVR lag die 5-Jahres-HCC-Inzidenz bei 2,0 % verglichen mit 21,7 % ohne SVR. Das niedrigste Risiko wiesen Patienten mit SVR und Abstinenz auf (0 %), gefolgt von Patienten mit SVR ohne Abstinenz (6,2 %). Bei Patienten ohne SVR und Abstinenz lag das Risiko bei 15,9 % und bei Patienten ohne SVR, die weiter Alkohol tranken, bei 29,2 % [61]. Bei Vorliegen einer NASH-Zirrhose und moderatem Alkoholkonsum (≤ 2 alkoholische Getränke/Tag oder 3–6 alkoholische Getränke am Wochenende) steigt das HCC-Risiko ebenfalls erheblich (Faktor 3,6) [62].

Unter Alkoholabstinenz werden bei Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung der Krankheitsverlauf und das Überleben günstig beeinflusst [63].

Weitere Lebensstilmodifikationen zur HCC-Risikoreduktion beinhalten bei adipösen Patienten mit NAFLD eine gewichtsreduzierende Ernährungsumstellung mit dem Ziel einer nachhaltigen Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität sowie bei schwerer Adipositas (BMI ≥ 35) und Versagen einer Gewichtsreduktion die Diskussion bzgl. einer bariatrischen Operation. Medikamente zur Behandlung der NAFLD oder NASH sind derzeit nicht zugelassen [25, 26].

3.1.2.3. Tertiäre Prävention

3.11)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

Patienten mit chronischer HBV und HCC überleben länger mit einer antiviralen Therapie. Bei chirurgisch behandelten Patienten, die eine antivirale Therapie erhielten, zeigte sich nach 1, 3 und 5 Jahren ein deutlich längeres krankheitsfreies Überleben (91,6 %, 69,5 % und 55 % vs. 80,2 %, 56 % und 44,2 %) und auch Gesamtüberleben (99,6 %, 93,5 % und 87 % vs. 96,1 %, 80,5 % und 61,3 %) verglichen mit Patienten, die keine antivirale Therapie erhielten [64].

Patienten mit chronischer HBV und HCC, die mittels transarterieller Chemoembolisation behandelt werden, überleben ebenfalls länger, wenn vor Therapiebeginn eine antivirale Therapie eingeleitet wird [65]. Das 10-Jahres-Überleben betrug in einer koreanischen Kohortenstudie bei Patienten mit prophylaktischer HBV-Therapie 26,5 % vs. 12,8 % bei Patienten ohne prophylaktische antivirale Therapie. Patienten, die mit Entecavir oder Tenofovir behandelt wurden, überlebten länger als Patienten, die eine weniger effektive antivirale Therapie erhielten.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC und HBV, die eine Therapie mit Sorafenib erhielten, ist eine gleichzeitige antivirale Behandlung ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert (12,0 Monate vs. 8,3 Monate) [66].

3.12)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.	
	starker Konsens	

Das Überleben von Patienten mit HCV-assoziiertem HCC im Frühstadium (n = 163), die nach kurativer Behandlung mittels Resektion oder Ablation mit einer DAAD-Therapie behandelt wurden, ist besser als ohne eine DAAD-Therapie (Hazard Ratio 0,39) [67]. In dieser prospektiven, multizentrischen italienischen Kohortenstudie zeigte sich ebenfalls eine deutliche Risikoreduktion bzgl. einer hepatischen Dekompensation (Hazard Ratio 0,32); das HCC-Rezidivrisiko wurde jedoch durch eine DAAD-Therapie nicht verbessert.

In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie mit Zentren aus den USA, Japan, Südkorea und Taiwan konnte der durch eine DAAD-Therapie beschriebene Überlebensvorteil bestätigt werden [68]. Die meisten in dieser Arbeit erfassten Patienten wurden kurativ behandelt (n = 453). Für diese Patienten mit SVR nach DAAD war ein 5-Jahres-Überleben wesentlich wahrscheinlicher als für Patienten ohne DAAD-Therapie (92 % vs. 71 %). Bei Patienten, die eine palliative HCC-Behandlung erhielten (n = 189), war der Effekt einer DAAD-Therapie ebenfalls deutlich (5-Jahres-Überleben: 74 % vs. 47 % ohne DAAD-Therapie). Der Effekt war im Gesamtkol-

ektiv unabhängig vom Grad der Leberfunktionsstörung (keine Zirrhose, Child-Pugh-A- oder Child-Pugh-B-Zirrhose) nachweisbar.

3.1.3. Vorsorgeuntersuchung

3.13)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärliteraturrecherche: Zhang 2004 [69]	
	starker Konsens	

3.14)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	
	starker Konsens	

Der Nutzen und die Praktikabilität einer HCC-Früherkennung ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z. B. dem HCC-Risiko und der Akzeptanz der Zielpopulation, der Verfügbarkeit und Kosten geeigneter Testverfahren und der Verfügbarkeit und Effektivität einer Behandlung [70]. Das Ziel der HCC-Früherkennung ist es, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu diagnostizieren und so die Mortalität durch effektive Behandlungsmethoden zu senken. Dies gilt auch für Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Da Patienten mit einem Leberversagen bei Leberzirrhose mit Stadium Child-Pugh >B 8 Punkte, die nicht für eine Lebertransplantation geeignet sind, nicht therapiefähig sind, ist eine Früherkennung in dieser Situation nicht sinnvoll [71].

Für alle anderen Patienten mit Leberzirrhose oder deutlich erhöhtem Risiko ist eine Früherkennung sinnvoll [6, 21, 33].

Aufgrund einer erhöhten HCC-Inzidenz bei kaukasischen Patienten mit chronischer HBV-Infektion und PAGE-B-Score ≥ 10 ist für diese Patienten auch ohne Leberzirrhose eine Früherkennung wichtig (siehe Empfehlung S. 29). Eine Früherkennung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose anderer Ursachen (siehe Empfehlung S. 30) erscheint ebenfalls sinnvoll, prospektive Daten zum Nutzen einer Früherkennung fehlen jedoch noch.

3.15)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation: EASL HCC 2018 [6] (Pocha 2013 [72], Zhang 2004 [69], Trinchet 2011 [73])	
	starker Konsens	

3.16)	evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.	
Level of Evidence 1	Primärliteraturrecherche: Tzartzeva 2018 [74]	
	starker Konsens	

3.17)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibrose-Stadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen.	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: Song 2018 [75], Ioannou 2019 [32]	
	starker Konsens	

Eine HCC-Früherkennung kann zu einer früheren Tumordiagnose und somit zu einer Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose beitragen. Für Patienten mit chronischer Hepatitis B liegt eine randomisierte Studie vor, die eine Senkung der Mortalität für Patienten mit HCC-Früherkennung um 37 % im Vergleich zu keiner Früherkennung zeigte [69]. Für Patienten mit anderen Grunderkrankungen liegen keine randomisierten Studien, jedoch eine Vielzahl an Kohortenstudien vor, die einen ähnlichen Nutzen für das Gesamtüberleben aufzeigten [76]. Aufgrund dieser Datenlage wird in allen Leitlinien eine sonografische HCC-Früherkennung in 6-monatlichem Intervall empfohlen.

Die Sonografie ist eine Technik zur Früherkennung. Im Rahmen der HCC-Früherkennung ist die Durchführung einer qualitätsgesicherten Ultraschalluntersuchung wünschenswert. Ein verdächtiger Befund erfordert eine weitere Abklärung mittels MRT/CT.

Die Früherkennung des HCC mit alleiniger Sonografie ist unbefriedigend. Obwohl in den EASL- und AASLD-Leitlinien keine AFP-Bestimmung empfohlen wird, zeigte eine vor Kurzem veröffentlichte Metaanalyse, dass die Sensitivität der Früherkennung durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erhöht wird [74].

Weitere Tumormarker (AFP-L3, DCP) befinden sich in der klinischen Entwicklung. Publierte prospektive Daten zum Einsatz fehlen derzeit.

Da die Diagnose einer NASH eine präkanzeröse Hepatopathie darstellt mit Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) und seltener auch intrahepatischen Cholangiokarzinomen, sollte eine entsprechende Surveillance erfolgen [77, 78]. Die HCC-Inzidenz wird bei NASH-Patienten ohne Leberzirrhose mit 0,02 % pro Jahr angegeben und steigt bei Vorliegen einer Leberzirrhose auf 1,5 % pro Jahr an [77].

Mithilfe nichtinvasiver Marker bzw. Untersuchungen zur Beurteilung der Lebersteifigkeit kann eine fortgeschrittene Leberfibrose schon heute nichtinvasiv festgestellt werden [79]. Elastografie-basierte Verfahren können das Ausmaß fibrotischer Veränderun-

gen des Leberparenchyms durch Messung der Lebersteifigkeit bzw. Elastizität quantitativ erfassen [24]. Bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) kann im Laufe der Zeit eine Progression mit Entwicklung einer Leberzirrhose eintreten [80].

Der NAFLD-Fibrose-Score erlaubt eine nichtinvasive Abgrenzung von Patienten mit ausgeprägter Fibrose von Patienten ohne ausgeprägte Fibrose [27]. Hierdurch lassen sich eine Vielzahl von Leberbiopsien zur Feststellung bzw. zum Ausschluss einer Leberfibrose vermeiden. Der Score basiert auf demografischen Patientendaten (Alter, Größe, Gewicht, Vorhandensein einer Kohlenhydratstoffwechselstörung/eines Diabetes) und 4 allgemein verfügbaren, kostengünstigen Laborparametern (GOT/AST, GPT/ALT, Thrombozytenzahl, Serum-Albumin). Alternativ kann auch der Fibrose-4 (FIB-4) -Score verwendet werden, der bei vergleichbarer Aussagekraft neben dem Alter nur Thrombozyten, GOT und GPT enthält [81]. Zur Erfassung von Fibrose-Graden, nekroinflammatorischer Aktivität und ballonierender Zellschädigung ist die Leberbiopsie allerdings den nichtinvasiven Scoring-Systemen überlegen [82].

3.2. Histopathologische und molekulare Diagnostik

3.18)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	In der palliativen Situation und bei unklarem Kontrastmittelverhalten in 2 unabhängigen Bildgebungen in der kurativen Situation sollte ein biopisches Verfahren eingesetzt werden.	
	starker Konsens	

Eine Biopsie sollte zusätzlich dann erfolgen, wenn ein Studieneinschluss oder ein individueller Heilversuch zur Diskussion steht. Bei klinischen Studien sollte eine Biopsie vor Studieneinschluss erfolgen. Eine Biopsie sollte in einer palliativen Situation mit therapeutischer Konsequenz erfolgen.

Die Leberbiopsie ist eine wichtige diagnostische Maßnahme zur Diagnosestellung des hepatozellulären Karzinoms (► **Abb. 1:** Diagnostikalgorithmus); in der nichtzirrhotischen Leber ist die histologische Sicherung vor definitiven therapeutischen Maßnahmen obligat. Bei klinischen Studien sollte immer eine histologische Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Zudem ermöglicht die Biopsie die Begleitforschung im Rahmen klinischer Studien und kann im Einzelfall auch den Einschluss in entitätsübergreifende (Biomarker-gesteuerte) klinische Studien ermöglichen. Die Histologiegewinnung mittels 16–18-Gauge-Biopsienadel ist der Zytologie/Feinnadelaspiration vorzuziehen, da die diagnostisch verlässliche Typisierung hochdifferenzierter hepatozellulärer Tumoren den erhaltenen Gewebekontext erfordert und da nur so in diagnostisch kritischen Fällen ausreichend Gewebe für zusätzliche immunhistologische, molekulare pathologische oder ggf. auch konsiliarische Untersuchungen zur Verfügung steht.

Die Komplikationsrate der Biopsie eines HCC ist gering und umfasst das Risiko einer Blutung und der sog. Stichkanalabsiedlung. Geringe, nicht behandlungsbedürftige Blutungen treten in etwa 3–4 % der Fälle auf, während transfusionsbedürftige Blutun-

gen selten sind (0,5 %) [83]. Metaanalysen haben gezeigt, dass Stichkanalabsiedlungen ebenfalls selten sind (2,7 %), typischerweise spät auftreten (im Mittel nach 17 Monaten) und in der Regel gut therapierbar sind [84, 85]. Sie haben auch keinen negativen Einfluss auf das Überleben und den Erfolg der therapeutischen Maßnahmen [85, 86].

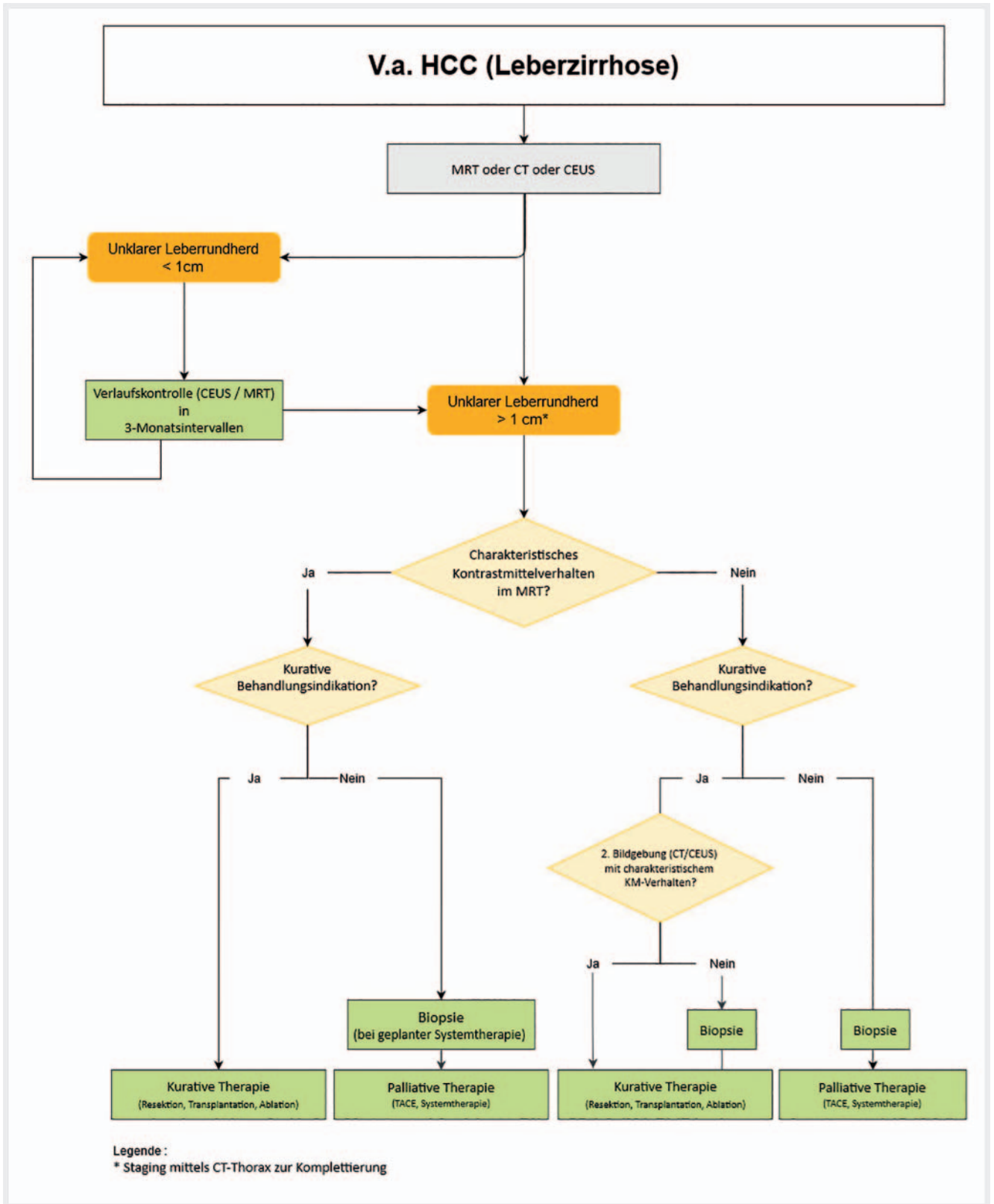
3.2.1. Typisierung des hepatozellulären Karzinoms

3.19)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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 von prämaligen Läsionen unterschieden werden. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.	
	Konsens	

Die Klassifikation maligner Lebertumoren beruht auf histologischen Kriterien, sodass die Histopathologie die Basis der HCC-Diagnose und ihrer Differenzialdiagnosen darstellt. Die Kriterien der aktuellen Typisierung maligner Lebertumoren sind in der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstraktes zusammengefasst [87]. Mittlerweile werden verschiedene, teils seltene morpho-molekulare Subtypen des HCC unterschieden, die sich biologisch und klinisch unterschiedlich verhalten. Dies hat Einfluss auf die Prognose und die bildgebenden Eigenschaften. Bei gesichertem HCC beeinflusst die Subtypisierung derzeit noch nicht das konkrete therapeutische Vorgehen.

Therapeutisch relevant ist die Unterscheidung des HCC von seinen malignen Differenzialdiagnosen. Sobald sich neben der hepatozellulären Differenzierung eine biliäre Differenzierungskomponente zeigt, ist die Diagnose eines kombinierten HCC/(i)CCA zu stellen, für die formal weder die Therapieleitlinien des HCC noch des CCA gilt. Die Typisierung der Lebertumoren erfolgt primär histologisch; falls erforderlich kann die Anwendung linientypischer immunhistologischer Marker helfen (s. unten).

Entscheidend ist die Histologie in der Differenzialdiagnose hochdifferenzierter hepatozellulärer Tumoren. Zu berücksichtigen sind hierbei neben dem hochdifferenzierten HCC seine Vorläuferläsionen, die dysplastischen Knoten [88], sowie das hepatozelluläre Adenom und die fokale noduläre Hyperplasie. Während sog. frühe HCC (< 2 cm Durchmesser, hochdifferenziert, nicht umkapselt) kein signifikantes Metastasierungsrisiko tragen, können beim sog. progredienten (hochdifferenzierten) HCC intra- und extrahepatische Metastasen auftreten [89]. In der Dignitätsbestimmung können immunhistologische und molekulare pathologische Marker helfen (s. dort).



► **Abb. 1** Diagnostikalgorithmus HCC.

3.2.2. Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie

3.20)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.	
	starker Konsens	

Die Bearbeitung und Befundung von Resektionen oder Transplantationen bei HCC sollten die Empfehlungen des International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) berücksichtigen [90].

Das histologische Staging wird an Leberteilresektaten und der Explantatleber durchgeführt und richtet sich nach der jeweils aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation (derzeit 8. Auflage von 2014) und ihren offiziellen Erläuterungen und hat prognostische Relevanz. Hierbei sind Zahl und Größe der Tumorherde sowie ein evtl. Gefäßeinbruch relevant. Diese Parameter müssen durch sorgfältige makroskopische und histologische Aufarbeitung erfasst und im Befund dargestellt werden. Aus Befunden von explantierten Lebern müssen die transplantationsrelevanten Kriterien ableitbar sein, da sie wichtige Informationen für die Beurteilung des Rezidivrisikos darstellen. Klinische Stagingssysteme wie BCLC, CLIP oder JIS können im histologischen Befund nicht allein dargestellt werden.

Für das Tumorgrading sind international verschiedene Gradingssysteme in Gebrauch. Besonders eingesetzt werden als 4-stufige Systeme das sog. Edmondson-Steiner-Grading [91] und das AFIP-Grading [92], während neuere Vorschläge ein 3-stufiges Grading präferieren [90]; ein weltweiter Konsens besteht nicht. Unabhängig vom eingesetzten Gradingssystem hat das Grading prognostische Relevanz nach Resektion und Transplantation. Als Synthese der verschiedenen Grading-Systeme und zur Vereinheitlichung schlägt die neue WHO-Klassifikation ein neues 3-gliedriges Grading vor, dessen Einsatz empfohlen wird [87].

3.21)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Wenn die Diagnose eines HCC nicht mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden kann, sollen in Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild weitere, insbesondere immunhistologische und/oder molekulare pathologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.	
	Konsens	

Prinzipiell kann die Diagnose eines HCC bei Vorliegen typischer histologischer Merkmale der Malignität (erhebliche Atypie, interstitielle und/oder vaskuläre Invasion, grobe trabekuläre Architektur und der hepatozytären Differenzierung (v. a. Galleproduktion, gut definiertes, kräftig gefärbtes Zytoplasma,

rundliche Kerne mit prominenten Nukleolen, trabekuläres Wachstum) anhand der Histologie gestellt werden [87]. Die färberische Darstellung des Retikulinfasernetzes hilft, die (gestörte) Architektur des Tumors und evtl. die Reduktion des Retikulinfasernetzes darzustellen. Die Diagnose eines HCC ist jedoch in einem erheblichen Teil der Fälle aus verschiedenen Gründen anspruchsvoll, sodass die definitive Diagnosestellung zusätzliche immunhistologische und molekulare pathologische Zusatzuntersuchungen erfordert. In der Abgrenzung zu anderen Malignomen oder auch zu mischdifferenzierten Leberkarzinomen (kombiniertes HCC/CCA) kann die immunhistologische Darstellung der hepatozellulären Liniendifferenzierung bzw. der Liniendifferenzierung mutmaßlicher Differenzialdiagnosen helfen. Als hepatozytäre Marker sind derzeit HepPar1 und Arginase 1 zu empfehlen, deren Expressionsmuster nicht deckungsgleich ist und deren kombinierte Anwendung zur Erhöhung der Sensitivität hilfreich sein kann (zur Frage biliärer Marker s. dort). Andere linientypische Marker (z. B. AFP, kanalikuläres CD10-Muster) werden wegen geringerer Spezifität bzw. Sensitivität nicht als primäre Marker empfohlen. In Einzelfällen können spezifische molekulare pathologische Untersuchungen (z. B. Nachweis der DNAB1-PRKACA-Translokation beim fibrolamellären HCC oder der alternativen Telomerenverlängerung beim chromophoben HCC) die präzise histopathologische Typisierung unterstützen bzw. sichern.

In der Dignitätsbestimmung können immunhistologische und molekulare pathologische Marker helfen (s. dort), insbesondere wenn eindeutige histologische Malignitätskriterien (interstitielle oder vaskuläre Invasion, eindeutige trabekuläre Architektur) nicht erfasst sind. Das immunhistologische Markerpanel aus Glypican 3, HSP70 und Glutaminsynthetase hat bei etwa 70 % Sensitivität fast 100 % Spezifität im Malignitätsnachweis [93, 94]. Weitere immunhistologische Marker können in fraglichen Fällen ggf. unterstützen. Mutationen im hTERT-Promotor treten häufig und früh im Transformationsprozess auf und ihre Bestimmung kann die Malignitätsaussage unterstützen.

3.2.3. Molekulare Diagnostik

3.22)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Molekulare pathologische 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.	
	Konsens	

Die mit der HCC-Entwicklung verbundenen molekularen Veränderungen sind in vielfachen Untersuchungen charakterisiert. Hierunter sind genetische, epigenetische und auch transkriptionelle und posttranslationale Veränderungen. Anhaltspunkte für eine signifikante Beteiligung von Keimbahnveränderungen an der HCC-Entstehung oder eine wesentliche Beteiligung des HCC an angeborenen Tumorsyndromen fehlen.

Unter diesen molekularen Veränderungen im HCC finden sich neben bislang therapeutischen Konzepten nicht zugängigen Veränderungen auch solche, die prinzipiell einer gezielten molekular gesteuerten Therapie zugänglich wären (z. B. MET-Aktivierung, KRAS-Mutation, Aktivierung der FGF19-FGFR4-KLB-Achse, PD-(L)1-Aktivierung, Mikrosatelliteninstabilität (selten), hohe Tumormutationslast. Ihre Einbindung in klinische Studien ist jedoch entweder Gegenstand laufender Studien bzw. entsprechende Studien haben nicht zu entsprechenden Therapiezulassungen in Europa/Deutschland geführt. Bezüglich der derzeit in Deutschland bestehenden entitätsübergreifenden Zulassung für NTRK-Inhibitoren ist festzuhalten, dass bisher kein Vorkommen der für die Therapie erforderlichen NTRK-Translokationen beim HCC gezeigt werden konnte, sodass keine fassbare Testindikation besteht. Anders als bei anderen Tumorarten besteht damit derzeit noch keine definitive Indikation im Rahmen der regelhaften diagnostischen Versorgung, therapiesteuernde molekulare Marker beim HCC zu testen.

Dennoch kann die molekularpathologische Testung therapiesteuernder Marker beim HCC unter bestimmten Bedingungen sinnvoll sein. Dies ist insbesondere in zentrumsbasierten Ansätzen zu erwägen. Hier spielt die Einschleusung in durch molekulare Marker gesteuerte HCC-Studien oder auch entitätsübergreifende Studien eine wichtige Rolle. Wichtig ist dieses Vorgehen auch bei Erschöpfung leitliniengerechter Therapieoptionen, wobei hier im Rahmen von spezifischen Strukturen (insbesondere molekulare Tumorboards) ein individueller Heilversuch eine Therapieoption darstellen kann.

3.3. Bildgebende Diagnostik

3.3.1. Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?

Die Diagnose eines HCC basiert auf kontrastverstärkten bildgebenden Untersuchungen und/oder histologischen Analysen. Der Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem HCC-verdächtigen Knoten ist im Diagnostikalgorithmus dargestellt.

Das HCC soll primär anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT bei Raumforderungen mit einem Durchmesser von > 1 cm diagnostiziert werden [95].

Mehrere Studien haben die diagnostische Genauigkeit der mehrphasigen Computertomografie mit magnetresonanztomografischen Untersuchungen mittels hepatobiliärem Kontrastmittel verglichen [96–103]. Diese Studien konnten eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität für das MRT im Vergleich zum CT zeigen. Insbesondere bei kleineren Läsionen waren die Ergebnisse signifikant unterschiedlich zugunsten des MRT.

3.23)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Die Sonografie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden.	
	Konsens	

3.24)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Burrell 2003 [104], Di Martino 2013 [105], Haradome 2011 [98]	
	starker Konsens	

Di Martino et al. [105] verglichen in einer prospektiven Studie die mehrphasige CT mit dem MRT unter Verwendung von dynamischen Sequenzen und dynamischen Sequenzen plus hepatobiliärer Phase. Hier weist die Kombination der dynamischen plus hepatobiliären Phasen im MRT eine signifikant höhere Sensitivität und einen besseren negativen Vorhersagewert als die mehrphasige CT und die dynamische Phasen-MRT allein auf. Somit sollte bei ausgeprägter Zirrhose und bei unklaren Befunden ein MRT mit hepatobiliärem Kontrastmittel zur Analyse der Spätphase ergänzt werden.

3.25)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.	
	Konsens	

Das HCC ist kein hochavider Tumor für FDG-PET, da die FDG-Speicherung in weniger als 40 % der Fälle beobachtet wird [106] und die meisten gut differenzierten HCC 18F-FDG-PET-negativ sind. Andere Tracer, wie z. B. 11C-Cholin, steigern die Gesamterfassungsraten des PET/CT. Die Sensitivität dieser Tracer kann jedoch nicht mit dem kontrastverstärkten MRT und CT verglichen werden [107]. Das PET/CT sollte aufgrund einer hohen Anzahl von falsch negativen Befunden somit nicht zur primären Diagnostik herangezogen werden. Dennoch kann in Einzelfällen die Untersuchung mittels 18F-FDG-PET indiziert sein, da das Speicherungsverhalten einen potenziell prognostischen Wert besitzt und mit schlechter Prognose, erhöhtem Serum-Alpha-Fetoprotein und vaskulärer Invasion assoziiert zu sein scheint. Dieses könnte z. B. die Auswahl geeigneter Patienten für eine chirurgische Resektion oder zur Lebertransplantation erleichtern [108, 109].

3.3.2. Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC

Sobald die Diagnose gestellt ist, ist die prognostische Beurteilung ein entscheidender Schritt in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC).

3.26)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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.	
	Konsens	

3.3.3. Diagnostikalgorithmus

Malignitätsverdächtige Leberumherde sollen in einer therapierelevanten Konstellation unmittelbar abgeklärt werden (siehe auch Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einer HCC-verdächtigen Raumforderung) (► **Abb. 1** Diagnostikalgorithmus).

3.27)	evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3-Monats-Intervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden.	
Level of Evidence 4	Primärrecherche: Khalili 2011 [110]	
	starker Konsens	

Aktuellen Studien zufolge ist die Kontrastmittelsonografie (CEUS) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des HCC zur Kontrolle bei Risikopatienten geeignet [111]. Vorteile des CEUS sind dabei die rasche Verfügbarkeit und das Fehlen von Kontraindikationen (keine Nephrotoxizität, keine Einschränkung bei Schilddrüsenfunktionsstörung, weniger KM- allergische Reaktionen). Dem Problem der Untersucherabhängigkeit und Subjektivität in der Befundung bei der Bildgebung wird durch die Entwicklung standardisierter Diagnosealgorithmen für die Kontrastmittelsonografie Rechnung getragen (CEUS LI-RADS®, ESCULAP) [112]. Ersten Studien zufolge zeigen diese Diagnosealgorithmen eine gute diagnostische Genauigkeit und Untersucherübereinstimmung [113].

3.28)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen.	
Level of Evidence 4	Primärrecherche: Khalili 2011 [110]	
	Konsens	

3.29)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen.	
	starker Konsens	

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

Sobald die Diagnose gestellt ist, ist die prognostische Beurteilung ein entscheidender Schritt in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms. Die genaue Klassifikation soll eine Prognose und die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungen für die Patienten ermöglichen.

Das Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) -Staging-System wurde wiederholt validiert und wird für prognostische Vorhersagen und die Zuordnungen von geeigneten Behandlungen empfohlen [114]. Neben prognostischen Variablen im Zusammenhang mit Tumorstatus, Leberfunktion und Gesundheitsleistungsstatus beinhalten sie multiple in Kohorten- und randomisierten Studien eruierte Variablen.

3.30)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation EASL HCC 2018 [6] (Chan 2013 [115], Chevet 1999 [116], Johnson 2015 [117], Kitai 2008 [118], Leung 2002 [119], Marrero 2005 [120], Pinato 2017 [121], Vitale 2009 [122], Yau 2014 [123])	
	Konsens	

Das Hong-Kong-Staging-System beinhaltet weitere Biomarker (Alpha-Fetoprotein (AFP), des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP) etc.), ist jedoch fast ausschließlich HBV-bezogen und zudem existiert keine externe Validierung in westlichen Ländern, die seine Leistungsfähigkeit in anderen Populationen und allen Stadien der Erkrankung erfasst [124].

3.31)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM-Klassifikation verwendet werden.	
	starker Konsens	

3.32)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen.	
	starker Konsens	

Für die Abschätzung der Tumorreduktion des hepatozellulären Karzinoms mittels CT wurden die mRECIST-Kriterien eingeführt. Über die für den Therapieausgang wichtige Genauigkeit dieser Methode liegen jedoch weiterhin nur wenige Daten vor.

Das Liver-Imaging/Reporting-and-Data-System (LI-RADS) standardisiert die Interpretation und Berichterstattung von bildgebenden Untersuchungen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Für fokale Leberbeobachtungen weist es Kategorien (LR-1 bis 5, LR-M, LR-TIV) zu, die die relative Wahrscheinlichkeit der Benignität oder Malignität der jeweiligen Beobachtung widerspiegeln. Die zugeordneten Kategorien basieren auf Haupt- und Nebensbildmerkmalen, die vom American College of Radiology (ACR) entwickelt und in vielen Studien validiert wurden. Diese LI-RADS-Übersicht fasst die relevanten CT- und MRT-Merkmale zusammen und stellt für Radiologen, die mit LI-RADS nicht vertraut sind, einen bildgestützten Ansatz für die Anwendung des Systems vor. Die weit verbreitete Anwendung von LI-RADS für die Berichterstattung würde dazu beitragen, die Variabilität zwischen den Radiologen zu verringern und die Kommunikation zwischen Radiologen, Hepatologen, Leberchirurgen und Onkologen zu verbessern, was zu einem verbesserten Patientenmanagement führen würde. Bis zum heutigen Zeitpunkt hat sich dieses System in Deutschland leider nicht flächendeckend durchgesetzt.

3.4. Operative und interventionelle Therapieverfahren

3.33)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
Klug Entscheiden Empfehlung	starker Konsens	

Für das HCC ist eine Vielzahl unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten verfügbar. Zur umfassenden Beurteilung der optimalen Therapiestrategie sind unterschiedliche Fachdisziplinen notwendig. Für einen Patienten mit HCC soll daher eine interdisziplinäre Vorstellung in einer Tumorkonferenz unter der Berücksichtigung operativer, lokalablativer und systemtherapeutischer Möglichkeiten erfolgen. Die Beurteilung der Möglichkeit einer Ablation oder der Resektabilität soll mit einem in der interventionellen Onkologie erfahrenen Radiologen und einem in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen. Aufgrund der Komplexität

der Erkrankung soll die Tumorkonferenz zusätzlich mit Hepatoonkologen, Pathologen und Radioonkologen besetzt sein.

3.4.1. Operative Therapieverfahren

3.4.1.1. Lebertransplantation

3.34)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Patienten mit einem kurativ behandelbaren hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.	
Klug Entscheiden Empfehlung	Konsens	

3.35)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.	
	starker Konsens	

3.36)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.	
	starker Konsens	

Die Lebertransplantation für Patienten mit einem auf die Leber begrenzten Tumor ist langfristig mit den geringsten Rezidivraten und dem besten Gesamtüberleben (> 5 Jahre) verbunden [125, 126]. Durch Fortschritte in der chirurgischen, interventionellen und medikamentösen Therapie können heute bei resektablen Befunden immer bessere Überlebensraten erreicht werden, allerdings finden sich bei allen anderen Therapieformen auch in frühen Tumorstadien (► **Tab. 8:** Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation) innerhalb von 5 Jahren in bis zu 80% der Fälle Rezidive oder Zweitumoren [127, 128]. Die Lebertransplantation ist die einzige Therapieform, bei der sowohl das HCC als auch die zugrunde liegende Leberzirrhose therapiert wird. Im Stadium BCLC A kommt es nach Lebertransplantation zu nur niedrigen Rezidivraten von etwa 10–12%. Daher resultieren im Langzeitverlauf bei adäquater Patientenselektion auch die besten Überlebensraten. Die Transplantation ist somit die effektivste der verfügbaren Therapieoptionen. Daher sollen Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC, die für eine Lebertransplantation geeignet sind oder nach entsprechenden vorbereitenden Maßnahmen (z. B. Alkoholkarenz) geeignet sein könnten, in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

► **Tab. 8** 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 %

Prinzipiell besteht für die meisten Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC eine mehr oder weniger hohe Chance auf eine kurative Behandlung durch eine Lebertransplantation [129]. Entscheidend für die Auswahl geeigneter Patienten ist der zu erwartende Vorteil für die Transplantation im Vergleich zu alternativen Behandlungsstrategien. Daneben spielt natürlich auch die beschränkte Verfügbarkeit von Spenderorganen eine wichtige Rolle. Neben der onkologischen Prognose müssen die allgemeine Lebenserwartung und das Alter des Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Aus Mangel an etablierten tumorbiologischen Kriterien (mit Ausnahme des Differenzierungsgrades und des AFP-Werts, s. u.) orientieren sich die verfügbaren Analysen vor allem an morphometrischen Kriterien, d. h. an der Anzahl und Größe der Tumorknoten. Bei rein hepatischem Befall korreliert das Rückfallrisiko nach Lebertransplantation mit der Anzahl und (maximalen bzw. kumulativen) Größe der vorhandenen Tumorknoten [130].

Als etabliertes Standardkriterium für die Indikation zur Lebertransplantation werden in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland, die sogenannten Mailand-Kriterien angewendet [131]. Patienten mit einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien weisen nach Lebertransplantation eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65–80 % und eine HCC-Rezidivrate von etwa 10–12 % auf [132]. Daher stellen die Mailand-Kriterien auch in Deutschland die akzeptierte Basis für eine Priorisierung zur Lebertransplantation dar. Bei anhaltender Erfüllung dieser Kriterien wird der entsprechende matchMELD alle 3 Monate hochgestuft. Dies erfolgt aktuell gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer nur, sofern ein solitäres HCC > 20 mm und ≤ 50 mm vorliegt bzw. bis zu 3 Herde > 10 mm und ≤ 30 mm [133]. Herde, die weniger als 10 mm durchmessen, werden für die Klassifizierung dagegen nicht berücksichtigt. Andere Selektionskriterien als die Mailand-Kriterien haben derzeit in Deutschland keinen Einfluss auf die Priorisierung der Patienten. Während der Zeit auf der Warteliste muss regelmäßig kontrolliert werden, ob Patienten die Mailand-Kriterien noch erfüllen oder ob es zu einem Tumorprogress gekommen ist. Daher sollen mindestens alle 3 Monate Verlaufsuntersuchungen mittels mehrphasiger, kontrastmittelverstärkter CT- oder MRT-Untersuchungen des Abdomens vorgenommen

werden. Zusätzlich sollten auch AFP-Verlaufskontrollen (s. u.) und in regelmäßigen Abständen (ca. 6 Mo.) ein CT des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen veranlasst werden [133].

Auch Patienten, die die Mailand-Kriterien nicht erfüllen, können und dürfen einer Lebertransplantation zugeführt werden, sofern kein extrahepatischer Befall und keine Makroinvasion von Lebergefäßen vorliegen. Diese Patienten erhalten allerdings keine entsprechende Priorisierung und müssen mit Organen aus der „Rescue Allocation“ oder von Lebendspendern versorgt werden. Die Selektionskriterien bei Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien werden durch das lokale Transplantationszentrum festgelegt. Anhand der vorliegenden Daten aus der Literatur kann bisher keine klare Obergrenze hinsichtlich Anzahl und Größe der Tumorknoten definiert werden. In Zukunft könnten möglicherweise auch hier molekulare Marker als Entscheidungshilfe dienen [134].

International liegen große retrospektive Analysen bezüglich einer Ausdehnung der Auswahlkriterien zur Lebertransplantation vor. Dabei stellen die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) [135] und die Up-to-7-Kriterien [136] die am häufigsten verwendeten erweiterten Selektionskriterien (► **Tab. 8**: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation) dar.

Publizierte Expertenmeinungen und Empfehlungen von Fachgesellschaften stimmen überein, dass eine Transplantation bei Verwendung erweiterter Auswahlkriterien (d. h. außerhalb der Mailand-Kriterien) erst nach Dokumentation eines Ansprechens auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie [137–140] (Details siehe unten) erfolgen sollte, da ansonsten die Rezidivraten nach Transplantation deutlich ansteigen.

Auch bei formal resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann eine Indikation zur Transplantation gestellt werden, wenn davon auszugehen ist, dass das Rezidivrisiko nach Resektion und/oder Lokalablation sehr hoch ist [141]. Ob hier zunächst eine lokale Therapie (Resektion/Lokalablation) erfolgen sollte und nur im Falle eines Tumorrezidivs die Indikation zur Transplantation gestellt wird (sogenannte Salvage-Transplantation), oder ob im Falle eines hohen Rezidivrisikos schon primär die Indikation zur Transplantation gestellt werden sollte [142], muss im lokalen Tumorboard bzw. der lokalen Transplantationskonferenz im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden [143].

► **Tab. 9** 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).

In einer retrospektiven Analyse zur Salvage-Transplantation konnte nachgewiesen werden, dass dieses Konzept bei solitären Tumoren oft gut funktioniert und dadurch sogar Organe „eingespart“ werden können [144], sodass nicht in allen Fällen direkt eine Transplantation erfolgen muss [145]. Weitere Parameter, die in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden sollten, sind z. B. die Leberfunktion und zusätzliche dysplastische Knoten in der Restleber. In ► **Tab. 9** sind für diese Leitlinie die Begrifflichkeiten neoadjuvante Therapie, Bridging und Downstaging in Bezug auf die Lebertransplantation definiert.

3.4.1.1.1. Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

3.37)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Es ist bekannt, dass Patienten mit extrahepatischen Tumormanifestationen z. B. in regionalen Lymphknoten oder im Sinne von Fernmetastasen nach Lebertransplantation ein unverträglich hohes Rückfallrisiko von annähernd 100 % haben [146]. Die Überlebensraten sind mit im Median 9 Monaten und 22 % nach 5 Jahren schlecht. Daher besteht bei Vorliegen einer extrahepatischen Tumormanifestation eine Kontraindikation zur Lebertransplantation [147]. Ähnliches gilt für eine makrovaskuläre Tumordinfiltration von Lebergefäßen [148]. Bei makrovaskulärer Invasion ohne Downstaging wurden nach Lebertransplantation Rezidivraten von 75 % innerhalb von 5 Jahren berichtet [149], sodass hierdurch ebenfalls eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation begründet ist. Insofern müssen diese Konditionen vor einer Listung zur Lebertransplantation durch geeignete Staging-Untersuchungen (CT-Thorax, mehrphasiges MRT der Leber, ggf. Skelettszintigrafie) ausgeschlossen werden.

3.38)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Bei einem AFP-Wert > 1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.	
	starker Konsens	

3.39)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Bei AFP-Anstieg auf > 1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Neben bildmorphologischen Kriterien werden auch zunehmend Biomarker zur Vorhersage des Rezidivrisikos untersucht. Der einzige HCC-Biomarker, für den bisher eine ausreichende Datengrundlage vorliegt, ist der AFP-Wert. Es ist bekannt, dass ein hoher oder rasch ansteigender AFP-Wert mit einer schlechteren postoperativen Prognose bezüglich des HCC-Rezidivrisikos vergesellschaftet ist [150]. So konnte z. B. ein monatlicher AFP-Anstieg > 15 ng/ml als ungünstiger prognostischer Parameter nachgewiesen werden, ebenso wie AFP-Werte über 500 ng/ml [151] bzw. von mehr als 1000 ng/ml [152]. In einer weiteren Analyse konnte ein AFP-Wert > 1000 ng/ml als ein starker präoperativer Surrogatmarker für eine Gefäßinvasion innerhalb der Mailand-Kriterien gefunden werden [153]. Anhand der aktuellen Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung für eine AFP-Obergrenze als absolute Kontraindikation zur Lebertransplantation ausgesprochen werden. Die meisten Autoren stimmen jedoch überein, dass bei einem AFP-Wert über 1000 ng/ml unabhängig von der bildmorphologisch sichtbaren Anzahl und Größe der Tumorknoten das Rezidivrisiko nach Transplantation signifikant ansteigt und daher die Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie nicht gestellt werden sollte. Dies gilt auch, wenn sich der Tumor bildmorphologisch formal innerhalb der Mailand-Kriterien befindet [153]. So empfiehlt z. B. die AASLD, dass eine Lebertransplantation wieder erwogen werden kann, wenn der AFP-Wert unter lokoregionärer Therapie auf weniger als 500 ng/ml abfällt [154]. Der Abfall eines vorher stark erhöhten AFP-Wertes auf < 500 ng/ml ist mit einer günstigen Prognose assoziiert, sodass dann eine Transplantation sinnvoll erscheint. So lag die HCC-Rezidivrate in einer Auswertung der UNOS-Datenbank bei 35,0 %, wenn der AFP-Wert bei Transplantation > 1000 ng/ml betrug. Das Rezidivrisiko sank auf 13,3 % im Falle eines AFP-Abfalls auf < 500 bis 101 g/ml, und es sank auf 7,2 %, wenn das AFP vor der Transplantation auf 100 ng/ml oder weniger abfiel ($p < 0,001$) [155]. Für die Abschätzung der individuellen Prognose unter Berücksichtigung des AFP-Wertes und der bildmorphologischen Kriterien vor bzw. unter lokoregionärer Therapie kann der Metroticket-Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) hilfreich sein.

3.40)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar [156, 157], entscheidender ist das biologische Alter. Im Rahmen der Transplantationsevaluation sollen daher prognoserelevante Komorbiditäten insbesondere bei älteren Patienten (>65–70 Jahre) ausgeschlossen werden und damit eine Akkumulation von Risikofaktoren vermieden werden. Hierbei sind insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten und Malignome zu nennen. Eine Lebertransplantation kann auch bei über 65-jährigen [158–160] bzw. über 70-jährigen mit guter Transplantatfunktion und langfristig guter Lebensqualität erfolgreich durchgeführt werden [161–164].

3.4.1.1.2. Bridging-Therapie

3.41)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.	
	starker Konsens	

Vor Einleitung einer Bridging-Therapie ist eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erforderlich, um sicherzustellen, dass die präinterventionelle Bildgebung den Anforderungen der BÄK an das Kontrastmittel und die dynamischen Phasen genügt [133], da der Patient sonst keine Zusatzpunkte (match-MELD) auf der Warteliste erhalten kann. Eine erst nach der Bridging-Therapie erstellte ausreichende Bildgebung wird für die Vergabe der SE-Punkte nicht akzeptiert.

3.42)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.	
Level of Evidence 1	Primärrcherche: Huang 2017 [165], Kulik 2018 [166], Sneyders 2018 [167]	
	starker Konsens	

Patienten auf der Warteliste haben ein relevantes Risiko für einen Tumorprogress. Das primäre Ziel einer Bridging-Therapie ist es, bei Patienten, die sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden, einen Tumorprogress und eine damit verbundene Abmeldung von der Warteliste zu vermeiden. Das Risiko für einen Tu-

morprogress ist innerhalb der Mailand-Kriterien von unterschiedlichen Faktoren wie Größe, Anzahl und Differenzierungsgrad des Tumors abhängig. Diese sollten bei der Entscheidung für oder gegen eine Bridging-Therapie berücksichtigt und gegen das potenzielle periinterventionelle Risiko abgewogen werden. Dies gilt vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und kleinen Tumoren. Aufgrund der momentan verfügbaren Datenlage und dem Fehlen randomisierter Studien können insbesondere für kleine Tumoren (Stadium BCLC-0 = singulärer Tumor < 2 cm = UNOS T1) keine eindeutigen Empfehlungen für eine Bridging-Therapie ausgesprochen werden [168].

Dagegen liegen für das Stadium BCLC-A inzwischen viele retrospektive Auswertungen großer multizentrischer und nationaler Kollektive sowie entsprechende Metaanalysen vor. Die Studienlage zeigt divergierende Ergebnisse bzgl. des Benefits einer Bridging-Therapie für Patienten mit HCC in der Gruppe innerhalb der Mailand-Kriterien. Dabei ist der Therapieerfolg neoadjuvanter Therapien im Wesentlichen vom Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) abhängig. Mehrere Studien [169–175] belegen bessere Überlebensraten nach Transplantation bei gutem Therapieansprechen bzw. schlechtere Überlebensraten bei minderem Therapieansprechen. Außerdem liefern die meisten Studien Hinweise, dass eine (lokoregionäre) Bridging-Therapie den Tumorprogress verzögert und damit das Risiko einer Abmeldung von der Warteliste signifikant verringert. So ergab eine aktuelle Metaanalyse ein relatives Risiko für eine HCC-bedingte Abmeldung von der Transplantationswarteliste bei Anwendung einer lokoregionären Bridging-Therapie von 0,11 (95 %-KI 0,07–0,17) [166]. Allerdings war dieser Wert bei starker Heterogenität der Studien nicht statistisch signifikant. Eine multizentrische, statistische Auswertung der Daten von 1083 europäischen HCC-Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien mittels „inverse probability of treatment weighting (IPTW)“-Analyse konnte zeigen, dass bei einer Intention-to-Treat (ITT)-Betrachtung das Risiko einer HCC-bedingten Abmeldung von der Warteliste durch eine Bridging-Therapie um 34–49 % gesenkt wird [176]. Bei bis zu 3 Bridging-Therapien fand sich auch eine niedrige Rezidivrate nach Transplantation. Waren dagegen 4 oder mehr Behandlungen nötig, war dies nicht mehr zu beobachten [176].

Darüber hinaus kann das Ansprechen auf eine Bridging-Therapie ähnlich wie das Downstaging (siehe unten) innerhalb der Mailand-Kriterien als ein tumorbiologisches Selektionskriterium verwendet werden und damit zu einer besseren Patientenselektion und geringeren Rezidivrate beitragen, wahrscheinlich aber nicht selbst zur Verringerung der Rezidivrate [177]. In einer Auswertung von UNOS-Daten von über 3000 HCC-Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien (Vergleich mit und ohne Bridging-Therapie) fand sich in der pathologischen Aufarbeitung der HCC-Herde ein signifikant niedrigerer Anteil von mikrovaskulärer (16,8 % vs. 22,8 %; $p < 0,001$) und makrovaskulärer Infiltration (3,4 % vs. 5,1 %; $p < 0,001$) in der Therapie-Gruppe (trotz initial mehr und größerer Tumoren) [132]. Dies könnte entweder für eine Verhinderung der Gefäßinvasion durch die Bridging-Therapie sprechen, wahrscheinlich aber zumindest für eine bessere Patientenselektion. Da keine ITT-Analyse vorliegt, lässt sich dies jedoch nicht mit letzter Sicherheit beantworten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine hohe Anzahl von notwendigen Behandlungen für eine aggressivere Tumorbiologie spricht, vor allem

auch, wenn sich gleichzeitig ein steigender AFP-Wert findet. Beides geht mit einer erhöhten Rezidivrate einher [132, 140, 178–182], selbst wenn sich das HCC bildmorphologisch weiterhin innerhalb der Mailand-Kriterien befindet.

Dagegen gilt es als erwiesen, dass bei einem sehr guten pathologischen Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission nach einer Bridging-Therapie die HCC-Rezidivraten nach Lebertransplantation sehr gering und in manchen Serien sogar unter 5 % liegen [132]. Insgesamt fand sich jedoch in dieser wie auch in anderen Auswertungen kein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate (68 vs. 68 %; $p = 0,490$) und der 5-Jahres-Rezidivrate (11,2 vs. 10,1 %; $p = 0,474$), wenn alle Patienten mit und ohne Bridging-Therapie verglichen wurden.

Bei Patienten mit einem stark erhöhten AFP-Wert (> 1000 ng/ml) wird eine Bridging-Therapie als obligat angesehen. Aufgrund des sehr hohen Rezidivrisikos sollten diese Patienten nicht ohne neoadjuvante Therapie transplantiert werden, auch dann nicht, wenn sie sich bildmorphologisch innerhalb der Mailand-Kriterien befinden und die vermutete Wartezeit < 3 Monate beträgt, z. B. im Falle einer geplanten Lebendspende. Die Bridging-Therapie dient dann weniger der Kontrolle des HCC vor Transplantation als vielmehr einer Patientenselektion im Sinne eines sog. „Test of Time“ [151].

Neben dem radiologischen Ansprechen ist daher auch der AFP-Wert bei der Einschätzung des Rezidivrisikos wichtig. So konnte gezeigt werden, dass bei normalem AFP-Wert (entweder schon vor Beginn oder unter Bridging-Therapie < 20 ng/ml) das geringste Rezidivrisiko nach LT vorliegt (5-Jahres-Rezidivrate ca. 7 %). Findet sich dagegen unter lokoregionärer Therapie ein AFP-Rückgang, jedoch keine Normalisierung (> 20 ng/ml), so ist das Rezidivrisiko bereits signifikant erhöht (5-Jahres-Rezidivrate ca. 14 %; HR: 2,0; $p < 0,001$). Am höchsten ist das Rezidivrisiko bei ansteigendem AFP-Wert unter Bridging-Therapie (5-Jahres-Rezidivrate ca. 21 %; HR: 3,1; $p < 0,001$) [132].

Insgesamt wird von den meisten Autoren im Feld empfohlen, bei einer zu erwartenden Wartezeit von mehr als 3–6 Monaten eine Bridging-Therapie zu beginnen, damit der Patient nicht aufgrund eines Tumorprogresses von der Warteliste genommen werden muss oder seinen matchMELD verliert [6, 154, 168]. Um den Selektionseffekt der Bridging-Therapie zu verstärken, werden im UNOS-Allokationssystem seit 2015 sogar nur noch Patienten priorisiert, bei denen die Tumoren mittels Bridging-Therapie für mindestens 6 Monate innerhalb der Mailand-Kriterien gehalten werden können.

In Deutschland ist aufgrund des Organmangels eine Wartezeit von mehr als 6 Monaten in den allermeisten Fällen einzukalkulieren. Als Ausnahmen können hier aktuell allenfalls Patienten in der Blutgruppe AB, B oder Transplantationen im Rahmen einer Lebendspende angesehen werden. Auch hier kann jedoch unter Beachtung einer ausreichenden Leberfunktion die Einleitung einer Bridging-Therapie zur Einschätzung der Tumorbiologie und damit zur Patientenselektion sinnvoll sein. Eine Entscheidung für den individuellen Fall muss in der interdisziplinären Konferenz getroffen werden. Gleiches gilt für einen Tumorprogress unter Bridging-Therapie hinsichtlich einer temporären NT-Meldung und Beobachtung des weiteren Verlaufs unter lokoregionärer Therapie für 3–6 Monate abhängig vom Ausmaß des Progresses.

Literaturübersicht s. Anhang (► **Tab. 11** Literaturübersicht Bridging-Therapie)

3.43)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	Primärrecherche: Huang 2017 [165], Kulik 2018 [166], Sneyders 2018 [167]	
	Konsens	

Bisher konnte für keine der genannten Methoden ein Vorteil im Rahmen der Bridging-Therapie nachgewiesen werden, sodass die Methodenwahl von Tumorage, Tumorgöße, Leberfunktion und der lokalen Expertise abhängt. Genauere Erläuterungen zu den einzelnen Methoden finden sich im Hintergrundtext zum Downstaging.

3.44)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

Eine SBRT kann auch als lokale Therapie für das Bridging eingesetzt werden für Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten. Obwohl es keine prospektiven Studien gibt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von SBRT in diesem Umfeld untersucht haben, kann die SBRT basierend auf retrospektiven Daten eine sichere und wirksame Alternative sein [183, 184]. Eine Intention-to-Treat-Analyse einer großen Kohorte von Patienten ($n = 379$), die SBRT ($n = 36$), RFA ($n = 99$) oder TACE ($n = 244$) erhielten, wurde von Saposachin et al. durchgeführt und zeigt bei deutlichem Selektionsbias ähnliche Drop-out-Raten zwischen den 3 Gruppen (16,7 %, 20,2 %, 16,8 %; $p = 0,7$) und keinen Unterschied im 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben (5-Jahres-Überleben: 75 % vs. 69 % vs. 73 %; $p = 0,7$) [185]. Darüber hinaus kann die SBRT wegen der hohen Lokalkontrollraten möglicherweise für das Downstaging oder Downsizing verwendet werden, um HCC-Läsionen auf ein Volumen innerhalb der Mailand-Kriterien herunterzustufen.

3.4.1.1.3. Downstaging

3.45)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	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.	

3.45)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Level of Evidence 1	Primärrecherche: Degroote 2019 [186], Kulik 2018 [166], Parikh 2015 [187]	
	starker Konsens	

3.46)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien weisen insgesamt eine signifikant höhere Rezidivrate und damit ein verringertes Gesamtüberleben nach einer Lebertransplantation auf. Die Prognose korreliert mit der maximalen Tumorgroße und der Anzahl der Tumorknoten [136]. Sorgfältig ausgewählte Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien können nach Lebertransplantation jedoch ähnlich gute 5-Jahres-Überlebensraten erreichen wie Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien [139, 152, 188]. Die Patientenselektion erfolgt dabei in den meisten Analysen durch Ansprechen auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie (Downstaging). Weitere Parameter zur Patientenselektion werden evaluiert. Mit Ausnahme des AFP-Werts (s. u.) und des Tumorgradings (s. u.) ist die Evidenzlage für die anderen Parameter jedoch nicht ausreichend, sodass zum momentanen Zeitpunkt keine weiteren Parameter für die klinische Routine empfohlen werden können.

Gute Langzeitergebnisse nach erfolgreichem Downstaging mit 5-Jahres-Überlebensraten von 65–70 % sind vor allem für Patienten innerhalb der „up-to-seven“- (5-Jahres-Überlebensrate 71,2 % [136]) und/oder der UCSF-Kriterien (5-Jahres-Überlebensrate 72,4 % [135]) durch zahlreiche retrospektive Analysen an teilweise großen, multizentrischen Kollektiven belegt. Die Patientenselektion über das Therapieansprechen (Downstaging) ist dabei effektiv. So haben Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien, bei denen durch lokoregionäre Therapie ein Downstaging bis zum Erfüllen der Mailand-Kriterien erreicht werden kann, eine gleich gute Prognose nach Lebertransplantation wie Patienten, die bereits initial diese Kriterien erfüllen [152, 154, 156, 189]. Im UNOS-Raum werden daher Patienten innerhalb der UCSF-Kriterien nach Downstaging priorisiert und erhalten einen entsprechenden matchMELD. In Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich. Es konnte eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD jedoch nur im Rahmen der TOM-Studie erfolgen. Diese Studie wurde jedoch aktuell geschlossen (Stand April 2021).

Es existieren auch Daten, dass ein Therapieansprechen ein günstiger prognostischer Faktor per se ist, selbst wenn die Mailand-Kriterien nicht erfüllt sind. Eine Hilfestellung für die individuelle Prognose eines HCC-Patienten vor oder nach neoadjuvanter Therapie kann der Metroticket-Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) geben [190].

Bei gutem Ansprechen auf die lokoregionäre Therapie kann daher auch dann eine Lebertransplantation erwogen werden, wenn ein Downstaging in die Mailand-Kriterien nicht komplett gelingt. Mit zunehmender Tumormasse steigt außerhalb der UCSF-Kriterien jedoch das Risiko für einen Drop-out auf der Warteliste sowie das Rezidivrisiko nach Lebertransplantation. In einer Intention-to-Treat (ITT)-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten außerhalb der Mailand-, aber innerhalb der UCSF-Kriterien in 84 % das Downstaging erfolgreich war, außerhalb der UCSF-Kriterien jedoch nur bei 65 % ($p < 0,001$). Der Erfolg des Downstagings konnte dabei am besten durch die Summe aus größtem Tumorknoten und Anzahl der Läsionen vorausgesagt werden (HR: 0,87; $p = 0,04$) [137]. Die Rate an Patienten, die ein fortgesetztes Tumoransprechen aufwiesen und schließlich transplantiert wurden, unterschied sich noch deutlicher. So wurden in der UCSF-Gruppe 59 % der Patienten transplantiert, in der Gruppe außerhalb der UCSF-Kriterien nur 14 % ($p < 0,001$). Während nach Transplantation das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe außerhalb der UCSF-Kriterien bei 50 % lag, lag es innerhalb der UCSF-Kriterien bei 79 %, ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Dagegen war das rezidivfreie Überleben außerhalb der UCSF-Kriterien signifikant niedriger (40 % versus 86 %; $p < 0,01$). Insofern können die UCSF-Kriterien als grober Anhalt dienen, eine exakte Obergrenze für den Versuch eines Downstagings kann aber bisher nicht definiert werden, da neben der alleinigen Tumorgroße und -anzahl auch die Tumorbilologie mitberücksichtigt werden muss.

Während der initiale AFP-Wert in der Auswertung von Sinha et al. keinen signifikanten prädiktiven Wert für ein erfolgreiches Downstaging aufwies [137], stellte er in einer anderen multizentrischen Studie neben der maximalen Tumorgroße und der Tumoranzahl einen signifikanten Einflussfaktor dar [138]. In dieser Studie konnten in Abhängigkeit vom AFP-Wert und der Summe aus Tumoranzahl und Tumorgroße Grenzwerte herausgearbeitet werden, ab denen ein Downstaging unwahrscheinlich wird. So ist laut dieser Analyse bei einem AFP-Wert < 20 ng/ml ein Downstaging bis zu einer Summe von 12 Erfolg versprechend, bei einem AFP-Wert zwischen 201 und 500 ng/ml dagegen nur bis zu einer Summe von 7. Allerdings fehlt in dieser Auswertung im Hinblick auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation ein dynamisches Modell, das das Tumoransprechen auf die neoadjuvante Therapie berücksichtigt. Trotzdem konnte so nachgewiesen werden, dass in Abhängigkeit vom AFP-Wert auch außerhalb der UCSF-Kriterien gute Langzeitergebnisse bei entsprechender Patientenselektion erreichbar sind [138]. Dennoch ist der AFP-Verlauf zur Einschätzung der Tumorbilologie hilfreich, da es auch hier Hinweise gibt, dass ein Abfall des AFP-Werts auf < 100 ng oder sogar in den Normbereich (< 20 ng/ml) mit einer signifikant besseren Prognose nach Transplantation einhergeht [155]. Auch in der multivariaten Analyse blieb ein AFP-Wert > 100 ng/ml ein signifikanter Faktor für ein schlechteres Überleben nach Transplantation (HR: 2,36; $p = 0,009$).

Ein präinterventioneller AFP-Wert > 1000 ng/ml (HR: 3,3; $p < 0,001$) und eine Leberzirrhose im Stadium Child B oder C (HR: 1,6; $p < 0,001$) konnten in einer weiteren Analyse als Risikofaktoren für eine geringe Erfolgschance einer Downstaging-Therapie identifiziert werden. Die Chance für ein erfolgreiches Downstaging lag in der Gruppe mit einem initialen AFP-Wert < 100 Fakto-

ren bei 91 %, bei einem AFP-Wert zwischen 100 und 999 bei 85 % und bei einem AFP-Wert ≥ 1000 immer noch bei 67 % [139, 149]. Auch in einer weiteren Auswertung konnte belegt werden, dass ein AFP-Wert > 1000 nicht ein erfolgreiches Downstaging mit nachfolgender Transplantation ausschließt [188]. Insgesamt sollte sich daher bei der Entscheidung zur Transplantation weniger am initialen AFP-Wert als vielmehr an der AFP-Dynamik [191] orientiert werden.

Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Datenlage kann zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung für eine Obergrenze hinsichtlich Tumorgroße, Anzahl und AFP-Wert ausgesprochen werden. Es zeichnen sich jedoch Faktoren ab, die mit schlechteren Chancen für ein Downstaging bzw. einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit nach Transplantation assoziiert sind. In diesen Fällen könnten daher zusätzliche Auswahlkriterien wie ein PET/CT oder eine Tumorbioptie hilfreich sein.

Daten hierfür sind u. a. aus Lebendspendeprogrammen (ohne Downstaging) verfügbar. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines Tumorrezidivs nach Transplantation allein durch die Kombination des initialen AFP-Werts und der PET-Positivität und unabhängig von der Tumorgroße und der Tumoranzahl in 3 Kategorien eingeteilt werden kann. So fand sich in der Gruppe mit AFP-Wert < 200 ng/ml und negativem PET ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 86 %, in der intermediären Gruppe mit einem negativen Faktor (AFP > 200 oder PET-Positivität) von 79 % und in der Hochrisikogruppe (AFP > 200 und PET-Positivität) ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 19 % ($p < 0,001$) [192]. Dieser prädiktive Wert einer negativen PET-Untersuchung konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden. So fand sich in einer deutschen Auswertung bei Tumoren außerhalb der „up-to-seven“-Kriterien das PET-Verhalten als einziger prädiktiver Parameter. Entsprechend lag außerhalb dieser Kriterien das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren bei PET-negativen Tumoren bei 87 % und bei PET-positiven Tumoren bei 19 % [193]. Da nur etwa 2 Drittel aller schlecht differenzierten Tumoren eine PET-Positivität aufweisen, könnte hier eine Tumorbioptie ebenfalls zur Entscheidungsfindung beitragen. So konnte bei Anwendung der „Extended Toronto Criteria (ETC)“ nach Selektion von G1- und G2-Tumoren durch eine obligate Tumorbioptie des größten Tumors und Ausschluss von Patienten mit tumorbedingten Symptomen (Gewichtsverlust > 10 kg, Änderung des ECOG-Scores ≥ 1 Punkt innerhalb von 3 Monaten, PS > 0) unabhängig von Tumorgroße und -anzahl ein 5-Jahres-Überleben von 69 % erreicht werden [129].

In Einzelfällen kann nach effektiver interventioneller oder operativer Therapie eines makrovaskulär infiltrativen HCC bei hepatischem Tumorrezidiv ohne Gefäßinvasion oder aufgrund Verschlechterung der Leberfunktion die Frage nach einer Lebertransplantation gestellt werden. In einer multizentrischen, retrospektiven Fallsammlung konnte gezeigt werden, dass bei HCC-Patienten mit makrovaskulärer Invasion nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie (komplette Remission des gefäßinvasiven Anteils nach TACE, TARE oder Resektion) nur bei 11 % der Patienten ein Rezidiv nach Lebertransplantation auftrat, wenn der AFP-Wert vor Transplantation weniger als 10 ng/ml betrug. Daraus resultierte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % bei einem AFP-Wert < 10 ng/ml vor der Transplantation. Dagegen fand sich bei Patienten mit einem erhöhten AFP-Wert vor Transplantation

(≥ 10 ng/ml) eine Rezidivrate von 50 % und ein 5-Jahres-Überleben von nur 33 % [194]. Auch wenn hier noch weitere Ergebnisse abgewartet werden müssen, kann bei dieser Patientengruppe unter der Voraussetzung eines niedrigen AFP-Werts eine Transplantation in Einzelfällen erwogen werden.

Hinsichtlich der Methode des Downstagings kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien, wie bei der Bridging-Therapie dargelegt (s. o.), keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden [188]. Sowohl eine Lokablation als auch eine chirurgische Resektion oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) können zum Downstaging effektiv eingesetzt werden [195]. Welches Verfahren dem Patienten angeboten werden soll, soll im interdisziplinären Tumorboard bzw. in der interdisziplinären Transplantationskonferenz festgelegt werden.

3.47)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Für das Downstaging sollen entweder eine Lokablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	
	starker Konsens	

Transarterielle Verfahren (TACE, TARE), ablative Therapien (RFA) und eine Leberresektion sind gleichermaßen effektiv beim Bridging und Downstaging zur Transplantation [166]. Es konnte zwischen den einzelnen Methoden kein Unterschied im Patientenüberleben für die Behandlung von Patienten innerhalb und außerhalb der Mailand-Kriterien nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Studien weisen zudem eine sehr hohe Heterogenität auf, sodass keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden können.

In neueren Studien wurde die Möglichkeit einer TARE zur neoadjuvanten Therapie vor Lebertransplantation untersucht, nachdem frühere Studien bereits die Möglichkeit einer TACE oder Resektion als Therapie zum Bridging beschrieben haben.

In einer randomisierten Studie wurde bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation der Einsatz von TARE bei 17 Patienten mit TACE bei 16 Patienten verglichen. Der mediane Zeitpunkt bis zur Progression war im TARE-Arm zwar deutlich länger, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Transplantation [196]. In einer weiteren retrospektiven Arbeit mit 22 Patienten lieferte die TARE als Bridging-Therapie vergleichbar gute Ergebnisse im Vergleich zu anderen lokalen Verfahren [197].

Aufgrund der aktuell raschen Entwicklung neuer Substanzen für eine systemische Tumorthherapie beim hepatozellulären Karzinom ist in Zukunft möglicherweise auch ein Downstaging mittels Systemtherapie möglich. Derzeit liegen jedoch nur kleinere Studien oder Kombinationsstudien vor, die keine evidenzbasierte Empfehlung für ein Downstaging mittels Systemtherapie zulassen [198–200].

Literaturübersicht s. Anhang (► **Tab. 12** Übersicht über die Literatur zum Downstaging)

3.4.1.1.4. Nachsorge nach Lebertransplantation

3.48)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die Tumornachsorge sollte nach den allgemeinen Empfehlungen der HCC-Nachsorge (siehe Kapitel Nachsorge 3.4.4) erfolgen.	
	starker Konsens	

3.49)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.	
	starker Konsens	

Die Vermeidung bzw. die frühzeitige Diagnose eines möglichen Tumorrezidivs stehen bei der Nachsorge nach Lebertransplantation aufgrund eines HCC im Vordergrund. Hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen weichen die Empfehlungen nach Lebertransplantation [201] nicht von denen nach Leberresektion ab, sodass auf die oben genannten Empfehlungen verwiesen werden kann.

Für eine adjuvante Tumorthherapie gibt es bisher keine evidenzbasierte Grundlage, sodass diese außerhalb von Studien nicht erfolgen sollte [202] (s. auch Kapitel Systemtherapie).

Da die Immunsuppression das Tumorrezidiv als wesentlicher Risikofaktor begünstigt, sollten eine Reduktion der Immunsuppression und ggf. auch Modifikationen der applizierten Medikamente individuell erwogen werden. Verfügbare klinische Daten weisen darauf hin, dass eine Reduktion der prokarzinogenen Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und eine Vermeidung von T-Zell-depletierenden Substanzen (ATG, Thymoglobulin) das Rezidivrisiko möglicherweise verringern können. So existieren mehrere retrospektive Analysen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko bei hohem postoperativem Spiegel an CNI zeigen [203–206]. Daher sollte der Spiegel der CNI (Tacrolimus, Cyclosporin A) so weit wie möglich reduziert und die CNI durch andere Substanzen ohne prokarzinogene Wirkung ergänzt bzw. im Langzeitverlauf ggf. auch ersetzt werden. Hierzu gehören neben den mTOR-Inhibitoren die Antimetabolite (Mycophenolat, Azathioprin) und Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten [207].

Für die Verwendung von mTOR-Inhibitoren in Kombination mit niedrigdosierten CNI liegt bisher die beste Evidenz für eine Reduktion des Rezidivrisikos in Form von mehreren Metaanalysen [208, 209] sowie prospektiv randomisierten Studien vor. Drei randomisierte Studien haben primär den nephroprotektiven Effekt von mTOR-Inhibitoren untersucht, aber im Rahmen von sekundären Endpunkten auch eine niedrigere Inzidenz von HCC-Rezidiven belegt [210–212]. In der prospektiv randomisierten SILVER-Studie wurden 500 HCC-Patienten innerhalb und außerhalb der Mailand-Kriterien entweder mit einer mTOR-freien Immunsuppression behandelt oder mit einer Kombination aus Sirolimus und CNI. Im Langzeitverlauf fand sich in der Sirolimus-Gruppe ein leicht erhöhtes rezidivfreies Überleben nach 8 Jahren (70 % vs. 65 %; $p = 0,28$) und auch ein tendenziell, aber nicht statistisch signifikant besseres Gesamtüber-

leben (75 % vs. 68 %; $p = 0,21$) [212, 213]. Dabei zeigte sich aber bis 3 Jahre nach der Transplantation ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben und bis 5 Jahre nach Transplantation ein höheres Gesamtüberleben, wobei der Effekt der Sirolimus-basierten Immunsuppression bei Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien und bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) stärker ausgeprägt war. Insgesamt sprechen diese Daten somit für eine Verzögerung, wenn auch nicht Verhinderung eines Tumorrezidivs bei Sirolimus-basierter Immunsuppression. In Kombination mit den o. g. Studien zur Everolimus-basierten Immunsuppression sollte daher die Verwendung eines mTOR-Inhibitors zur Reduktion der CNI-Dosis erwogen werden.

3.4.1.2. Resektion

3.4.1.2.1. Resektion beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

3.50)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.	
	starker Konsens	

HCC ohne begleitende Leberzirrhose stellen ähnlich wie HCC in Zirrhose-Lebern eine heterogene Gruppe dar. HCC in einer nichtzirrhotischen Leber treten bei viraler oder nichtviraler Hepatitis, Steatosis hepatis, Fibrose und bei Exposition von verschiedenen Risikofaktoren auf [214]. Einen zunehmenden Anteil stellen heute auch Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) oder mit metabolischem Syndrom dar, bei denen eine HCC-Entwicklung häufig auch schon vor dem Stadium der Zirrhose zu finden ist [215–217]. Die Resektion des HCC stellt die Therapie der Wahl dar [218]. Die funktionelle Reserve nach Resektion ist im Vergleich zu Resektionen bei Zirrhose-Lebern größer. Kurative Resektionen sind bei bis zu 60 % der Patienten mit einem HCC in einer Nicht-Zirrhose-Leber möglich [219]. Auch ausgedehnte Leberresektionen können somit mit einer niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsrate durchgeführt werden, wobei Resektionen beim metabolischen Syndrom mit etwas höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden zu sein scheinen [220].

Größe und Anzahl der Tumoren sowie die Infiltration großer Gefäße scheinen einen negativen prognostischen Einfluss zu haben [221], stellen jedoch keine Kontraindikation zur Resektion dar. Sichere Daten zur Frage, ob die Resektion in anatomischen Grenzen (in Segment- oder Subsegmentgrenzen) vorgenommen werden sollte, liegen nicht vor [222, 223].

3.4.1.2.2. Nachsorge beim hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

3.51)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.	
	starker Konsens	

Nach Resektion eines HCC in einer nichtzirrhotischen Leber tritt häufig ein Rezidiv auf. Das rezidivfreie 1- bzw. 5-Jahres-Überleben liegt bei 71 % bzw. 35 % [224, 225]. Eine pragmatische Empfehlung zur Nachsorge beinhaltet 3-monatige bildgebende Kontrollen im ersten Jahr, 6-monatige im zweiten und jährliche ab dem dritten Jahr bis zu 5 Jahre nach Resektion. Durch Resektion eines HCC-Rezidivs kann, sofern technisch möglich, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % erreicht werden [225, 226]. Auch bei solitären metachronen Fernmetastasen (z. B. Lungenmetastasen, Nebennierenmetastasen) kann im Einzelfall eine Resektion erfolgen [227].

3.4.1.2.3. Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

3.52)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Bei einem singulären HCC-Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC-Knoten > 3 cm zu.	
	Konsens	

Aufgrund mehrerer möglicher Therapiemodalitäten und aufgrund unterschiedlicher Ausprägung der Leberzirrhose sollen Patienten mit einem HCC in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Die Beurteilung der Resektabilität soll durch einen in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen. Bei der Beurteilung der funktionellen Resektabilität nimmt die Einschätzung der Leberfunktion und des Ausmaßes der portalen Hypertension eine zentrale Rolle ein. Besonders bei Patienten mit Leberparenchymstörungen sollte die Leberfunktionsreserve beurteilt und das Risiko der Entwicklung eines postoperativen Leberversagens eingeschätzt werden. Hierzu haben sich neben der klassischen Child-Pugh-Stadieneinteilung unter anderem der Indocyaningrün-Clearance-Test [228] und der LiMax-Atemtest [229, 230] sowie das Leber-Elastogramm [231] bewährt. Ferner stellt eine deutlich ausgeprägte portale Hypertension einen Prognosefaktor für das postoperative Überleben dar. Deswegen sollte das Ausmaß der portalen Hypertension bei der Entscheidung zur Resektion mitberücksichtigt werden. Die zurzeit beste Methode zur Beurteilung der portalen Hypertension stellt die Messung des Lebervenenverschlussdrucks dar [232]. Die Methode der Lebervenenverschlussdruckmessung gehört in Deutschland und international jedoch nicht zur klinischen Routine bei der präoperativen Beurteilung der Leberzirrhose-Patienten [233], sodass indirekte Zeichen wie Aszites, Ösophagusvarizen, Splenomegalie und Thrombozytenzahlen unter 100 000/ml herangezogen werden müssen.

Der ideale Patient für eine Resektion mit einem HCC in Zirrhose hat einen kleinen einzelnen HCC-Knoten in peripherer Lage und eine gut erhaltene Leberfunktion mit einer Thrombozytenzahl > 100 000/ml, entsprechend dem „very early stage (0-A)“ der „Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)“-Klassifikation [6]. Auch in aktuellen Studien hat sich bestätigt, dass in dieser Patientengruppe die besten Kurz- und Langzeitergebnisse erreicht werden können; so wurde in der BRIDGE-Studie, in der 10 135 Patienten

mit einem HCC ausgewertet wurden, eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 74 % und 65 % beschrieben [233]. In der gleichen Studie wurde berichtet, dass nur 80 % der Patienten mit „idealen Bedingungen“ operiert und 20 % anderen Therapieformen mit deutlich schlechteren 3- und 5-Jahres-Überlebensraten zugeführt wurden [233].

Bei einem singulären HCC-Knoten jeglicher Größe sollte eine Leberresektion durchgeführt werden. Bei tief und zentral liegenden Tumoren < 3 cm kann eine Ablation (RFA oder MWA) wegen vergleichbarer Langzeitergebnisse und niedrigen postinterventionellen Leberfunktionsstörungen von Vorteil sein.

3.53)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.	
	Konsens	

Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien sollte die Möglichkeit einer Leberresektion geprüft werden. Multiple HCC-Knoten oder größere HCC-Knoten in Leberzirrhose außerhalb der Mailand-Kriterien oder außerhalb des Stadiums 0-A der BCLC-Klassifikation stellen aufgrund der neuen Daten per se keine Kontraindikation zur Resektion dar, sofern diese technisch durchführbar ist und ausreichend funktionelles Lebergewebe erhalten werden kann.

In den letzten 10 Jahren haben sich die Früh- und Langzeitergebnisse nach Resektionen beim HCC in Zirrhose bei Patienten aus den Stadien „Intermediate Stage (B)“ oder Advanced Stage (C)“ der BCLC-Klassifikation und außerhalb der Mailand-Kriterien deutlich verbessert [233–238]. Gründe hierfür liegen in der genaueren präoperativen Operationsplanung basierend auf der verbesserten radiologischen Bildgebung, in der Weiterentwicklung chirurgischer Techniken inklusive der Einführung minimalinvasiver Methoden, in der Optimierung des intraoperativen Vena-cava-inferior-Druckmanagements und der postoperativen Therapie.

Die Daten sprechen dafür, dass in Einzelfällen Patienten mit einem HCC im Stadium B oder C der BCLC-Klassifikation oder Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien für eine Leberresektion in Betracht kommen. Mehrere Autoren sprechen sich eindeutig für die Überarbeitung des BCLC-Algorithmus aus [233–238]. Torzilli et al. konnten eine 30-Tages-Mortalitätsrate für die BCLC-Stadien B und C von 3,1 % bzw. 2,5 % und eine 90-Tages-Mortalitätsrate von 3,0 % bzw. 3,0 % beobachten [235]. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag für Patienten im BCLC-B-Stadium bei 88 %, 71 % und 57 % und im BCLC-C-Stadium bei 76 %, 49 % und 38 % [235]. Untersuchungen zum Rezidivmuster nach Resektionen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die im Stadium 0-A nach der BCLC-Klassifikation operiert wurden, gegenüber Patienten im Stadium B oder C [238]. Die Rezidive waren in beiden Stadien am häufigsten intrahepatisch und lagen im Stadium 0-A bei 74,3 % und im Stadium B/C bei 70,8 % [238].

3.54)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Besonders bei zukünftigen Lebertransplantationspatienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Chirurgisch-technisch gibt es 2 Möglichkeiten der Leberresektion, nämlich die anatomische in den Sub- bzw. Segmentgrenzen oder die Parenchym-sparende, atypische Resektion. Durch die anatomische Resektion mit gleichzeitiger Entfernung von über das portalvenöse Stromgebiet disseminierten Tumorzellformationen soll das onkologische Ergebnis verbessert werden. Vor dem Hintergrund der nach wie vor sehr hohen lokalen Rezidivrate nach Resektion von bis zu 50 % in 5 Jahren in einigen Patientenkollektiven [239] erscheint dieser Ansatz vielversprechend. Ein onkologischer Vorteil für die anatomische Resektion konnte bis jetzt nicht eindeutig gezeigt werden [222]. Es liegt nur eine doppelblinde, randomisierte prospektive Studie zu dieser Frage vor [240]. Feng et al. konnten an 105 Patienten zeigen, dass das Rezidiv nach anatomischer Resektion zwar später auftrat, aber kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben bestand [240]. Die Frage, in welcher Form die Resektion, anatomisch oder atypisch, durchgeführt werden sollte, kann deswegen abschließend nicht beantwortet werden [222]. Eine Leberresektion beim HCC in Leberzirrhose mit Tumordinfiltration größerer Gefäße sollte dagegen nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Die Anzahl minimalinvasiver Leberresektionen nimmt seit 10 Jahren stetig zu [241, 242]. Die Resektion des HCC in einer Leberzirrhose kann bei entsprechender Eignung des Operationsteams und entsprechender Ausrüstung minimalinvasiv (inklusive Roboter-Einsatz) durchgeführt werden [243–245]. Besonders bei Patienten vor einer geplanten Lebtransplantation ist die minimalinvasive Leberresektion für die Durchführung der Transplantation von Vorteil [246].

3.55)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.	
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation: EASL HCC 2018 [6] (Bruix 2015 [247], Lee 2015 [248], Mazzaferro 2006 [249], Samuel 2009 [250], Takayama 2000 [251])	
	starker Konsens	

Für den Einsatz einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie im Rahmen einer Resektion liegen keine positiven Studiendaten aus kontrollierten Studien vor. Daher sollten entsprechende Ansätze nur unter Studienbedingungen erfolgen.

3.4.1.2.4. Nachsorge nach Resektion beim hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

3.56)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.	
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation: EASL HCC 2018 [6] (Chen 2006 [252], Feng 2012 [253], Huang 2010 [254], Ng 2017 [255], Yin 2014 [256], Lencioni 2010 [257])	
	starker Konsens	

Eine pragmatische Empfehlung zur Nachsorge beinhaltet 3-monatige bildgebende Kontrollen im ersten Jahr und 6-monatige im zweiten Jahr. Ab dem dritten Jahr kann die Nachsorge im Rahmen der Vorsorge bei Leberzirrhose erfolgen. Das Rezidivrisiko in der zirrhotischen Leber ist von mehreren Faktoren abhängig, u. a. der Genese der Leberzirrhose sowie der Anwesenheit von nodulären Veränderungen [258, 259]. Daher sollte die Nachsorge den individuellen Gegebenheiten angepasst werden, jedoch in einer zirrhotischen Leber im Anschluss im Rahmen der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen fortgesetzt werden (für weitere Details s. Kapitel 3.4.4. Nachsorge und Erfolgskontrolle).

3.4.2. Interventionelle Therapieverfahren

3.4.2.1. Perkutane Ablation

3.57)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.	
	starker Konsens	

3.58)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.	
Level of Evidence 1	Leitlinienadaptation: EASL HCC 2018 [6] (Di Costanzo 2015 [260], Cucchetti 2014 [261])	
	starker Konsens	

In der retrospektiven Kohortenstudie von Nishikawa et al. wurden Patienten mit solitärem HCC < 3 cm mit RFA (n = 35) oder chirurgischer Resektion (n = 19) behandelt. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben [262].

Uhlig et al. haben 2019 die Effektivität und den Outcome (u. a. Nachbehandlung) der RFA und der chirurgischen Resektion bei Patienten mit HCC verglichen. Die 2004–2015 United States

National Cancer Database von Patienten mit HCC wurde dafür abgefragt, welche Patienten mit RFA oder chirurgischer Resektion behandelt wurden. Insgesamt wurden 18 296 Patienten einbezogen (RFA, n = 8211; chirurgische Resektion, n = 10 085). Davon wiesen 371 Patienten eine geringgradige Zirrhose oder keine Leberzirrhose (Ishak-Score 0–4) auf. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts, ungeplante Reinterventionen und das Gesamtüberleben (OS) wurden in der angepassten Kohorte mittels multivariabler Regressionsmodelle verglichen. Die RFA war häufiger bei jungen männlichen Männern mit hohem Grad an Leberfibrose, hohem Bilirubinspiegel, hohem INR und multifokalem HCC. Die Resektion war signifikant häufiger bei Patienten mit privater Versicherung, hohem Einkommen, hoher Malignität und hohem Stadium und größerem HCC. Die Ergebnisse der Nachbehandlung waren für die RFA besser als die Resektion in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts (Median 1 vs. 5 d; $p < 0,001$) und die 30/90-Tage-Mortalität (0 % vs. 4,6 %/8 %; $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben war vergleichbar für RFA und Resektion bei schwerer Leberfibrose/Zirrhose (5 Jahre OS 37,3 % vs. 39,4 %; $p = 0,07$). Das Gesamtüberleben in der gesamten Kohorte war für die chirurgische Resektion überlegen (5 Jahre OS 29,9 % vs. 45,7 %; $p < 0,01$) [263].

Eine Vielzahl weiterer Studien hat die Vergleichbarkeit beider Verfahren bei kleinen Tumoren gezeigt [264–266]

3.59)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Die RFA und die MWA können über einen perkutanen, laparoskopischen oder offenen Zugang erfolgen. Der perkutane Zugangsweg ist die häufigste Vorgehensweise. Sie stellt den am wenigsten invasiven Zugang für die Durchführung der RFA dar und sollte insbesondere bei Patienten, die für eine offene Tumoresektion nicht geeignet sind oder ein erhöhtes Operationsrisiko (z. B. aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose) aufweisen, grundsätzlich in Betracht gezogen werden. Die Planung, Positionierung und Kontrolle des RF-Applikators oder der MW-Antenne müssen für den perkutanen Zugang unter Bildgebung (CT, US oder MR-Bildgebung) erfolgen. Vorteile der perkutanen RFA gegenüber einem laparoskopischen oder offenen Zugang umfassen:

- Reduktion von Morbidität,
- Kostenreduktion,
- reduzierte postoperative Schmerzsymptomatik,
- kürzerer Krankenhausaufenthalt sowie
- Durchführbarkeit häufiger in Sedierung als in Allgemeinanästhesie.

Für die Zielführung sind multiplanare Echtzeitverfahren notwendig mit interaktiven Funktionalitäten, welche sowohl eine genaue Abgrenzung des Tumors als auch eine umfassende Visualisierung der angrenzenden Strukturen ermöglichen. Ultraschall, CT und

MRT kommen zum Einsatz. Viele Faktoren beeinflussen letztlich die Wahl des bildgebenden Verfahrens für die Platzierung der RFA-Sonden oder MW-Antenne:

- Tumorvisibilität,
- persönliche Präferenz und Erfahrung des Operateurs und
- Verfügbarkeit: beinhaltet sowohl Standardmodalitäten als auch dedizierte Instrumente für die Echtzeitbildgebung (z. B. CT-Fluoroskopie) und offene MRT-Geräte mit interventionellem Interface.

Für die Ablation kann die Steuerung der Instrumente während der Instrumentenplatzierung mit US, CT oder MRT durchgeführt werden. Die eindeutigen Vorteile der MR-Bildgebung liegen in dem besseren Gewebekontrast, dem Monitoring und der Kontrolle der induzierten Koagulation. Für ein exaktes Monitoring, für die exakte Lokalisation relevanter Nachbarstrukturen während der Ablation sowie für die Kontrolle hat der US seine Limitationen und kann nicht empfohlen werden.

Die perkutane Ethanol-Injektion (PEI/PAI), die irreversible Elektroporation (IRE) sowie die Laser- und Kryoablation sollen nicht zur Therapie von HCC genutzt werden, die für eine Resektion oder Thermoablation mit RFA/MWA geeignet sind. Die Anzahl der klinischen Studien zur IRE, Laser- und Kryoablation ist aktuell noch sehr gering. Die IRE hat durch den geringen thermischen Effekt einen potenziellen Vorteil für die Therapie von HCC nah zu den Gallenwegen. Dennoch liegen aktuell wenige Daten mit suffizienter Patientenzahl oder langen Überlebensdaten vor. Die lokale Rezidivrate nach IRE ist für HCC > 2,5 cm deutlich höher als nach Behandlung mit RFA, MWA oder Resektion [267–269].

Die PEI sollte nicht mehr eingesetzt werden. Gemäß der „European Association for the Study of the Liver“ aus dem Jahr 2001 wurde die PEI als Standard zur Therapie inoperabler Patienten bzw. irresektabler HCC empfohlen [270]. In der Folge erschienen mehrere RCT zum Vergleich von RFA und PEI zur Therapie kleiner HCC [271–275]. Insgesamt war in den Studien die RFA der PEI deutlich überlegen. Es zeigte sich aber auch, dass die ausreichende lokale Tumorkontrolle vom Tumordurchmesser abhängig ist. So steigt die lokale Rezidivrate von 4 % im ersten Jahr bei HCC kleiner 2 cm auf 13 % bei HCC zwischen 3 und 4 cm [272]. Lencioni et al. zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die RFA (n = 52) der PEI (n = 50) bzgl. des rezidivfreien Überlebens überlegen ist [268]. Im Vergleich zur PEI generiert die RFA besser reproduzierbare und vorhersagbare Koagulationsnekrosen. Zusätzlich benötigt die RFA deutlich weniger Interventionen zur kompletten Tumorablektion als die PEI [267].

Vergleichende Literatur der interventionellen Therapie s. Anhang (► **Tab. 13** Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC < 3 cm; ► **Tab. 14** Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu 3 HCC-Herde mit maximal 3 cm.; ► **Tab. 15** HCC ≤ 5 cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation.).

3.60)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Peng 2013 [276], Liu 2016 [277], Endo 2018 [278]	
	starker Konsens	

Wie schon mehrfach histopathologisch nachgewiesen, konnten auch Fukutomi et al. eine deutliche weitere periläsionale Tumorzellaussaat bei HCC > 3 cm und < 5 cm im Vergleich zu Tumoren ≤ 3 cm nachweisen [279]. Um für diese Situation ein größeres Ablationsareal einschließlich größeren Sicherheitsabstands zu erzielen, kann der Effekt der Thermoablation durch eine vorherige TACE verstärkt werden. Dabei konnten bisher über 200 Studien den synergistischen Effekt beider ablativer Verfahren bestätigen (Auswahl der letzten Jahre s. Anhang).

► **Tab. 16** TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5 cm bis < 7 cm, S. 120).

Die klassische oder partikelverstärkte TACE schafft dabei eine vorbereitende verminderte oder vollständige Devaskularisation des Tumors und seiner Umgebung, was eine zeitnahe Thermoablation in ihrer Wirkung deutlich verstärkt. Hierdurch lassen sich Kombinationszonen sogar bis 7 cm Durchmesser erzielen, sodass bei irresektablen Patienten mit CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin < 2 mg/dl, keine Splenomegalie, Thrombozyten > 100 000) in Einzelfällen eine Thermoablation für die Behandlung von HCC > 5 cm und < 7 cm durchgeführt werden kann. Mit verschiedenen Behandlungsprotokollen sind so vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten bis über 70 % erreicht worden (s. Anhang).

► **Tab. 16** TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5 cm bis < 7 cm, S. 120).

Synergistische Wirkungen berichteten auch Smolock et al. über die Kombination TACE und MWA für die Therapie von HCC bis 5 cm [280]. Patienten mit HCC zwischen 3 und 5 cm, die mit TACE-Monotherapie oder Kombination TACE + MWA an einer einzigen Institution zwischen 2007 und 2016 behandelt wurden, wurden retrospektiv untersucht. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde tumorweise anhand von mRECIST-Kriterien bewertet, wobei das primäre Ergebnis die lokale Tumorprogression (LTP) war. Im Vergleich zur TACE-Monotherapie zeigte die Kombinationstherapie TACE + MWA sowohl eine niedrigere Rate von LTP (34,8 % vs. 62,5 %; $p = 0,11$) als auch eine höhere vollständige Ansprechrate (65,2 % vs. 37,5 %; $p = 0,12$). Die Zeit bis zum LTP (22,3 Monate vs. 4,2 Monate; $p = 0,001$) war in der TACE + MWA-Gruppe signifikant länger als bei der TACE-Monotherapie. Die Kombinationstherapie mit TACE und Mikrowellenablation verbessert die lokale Kontrolle und erhöht die Zeit bis zum LTP für 3–5 cm-HCC. Der optimale Zeitabstand zwischen Chemoembolisierung und Thermoablation sollte 1–2 Wochen betragen. Auch kürzere Intervalle bis hin zur einzeitigen Kombinationstherapie wurden als sicher und effektiv beschrieben [281]. Der Patient sollte nach Durchführung der Chemoembolisation im interdisziplinären Tumorboard wiedervorgestellt werden.

tion und Thermoablation sollte 1–2 Wochen betragen. Auch kürzere Intervalle bis hin zur einzeitigen Kombinationstherapie wurden als sicher und effektiv beschrieben [281]. Der Patient sollte nach Durchführung der Chemoembolisation im interdisziplinären Tumorboard wiedervorgestellt werden.

3.4.2.2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

3.61)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Lo 2002 [282], Lammer 2010 [283], Llovet 2002 [284]	
	starker Konsens	

3.62)	evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 2	Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.	
	Primärrecherche: Golfieri 2014 [285]	
	starker Konsens	

3.63)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad EK	Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorerde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen.	
	starker Konsens	

3.64)	evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 2	Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden.	
	Primärrecherche: Golfieri 2014 [285], Lammer 2010 [283]	
	starker Konsens	

3.65)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.	
	starker Konsens	

3.66)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach 2 Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.	
	Konsens	

Die TACE ist indiziert bei Patienten im BCLC-B-Stadium mit multi-nodulärem oder großem HCC (► Tab. 1, 22), wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen und nach Ausschluss von Kontraindikationen. Kontraindikationen sind:

- fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit tumorbedingten Symptomen und Reduktion des Allgemeinzustands (ECOG = ≥ 2),
- dekompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh C) oder hohe Tumorlast und reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B > 7),
- gesicherte prognoserelevante extrahepatische Metastasierung,
- komplette Pfortaderthrombose oder komplette hepatofugale Pfortaderperfusion,
- hypovaskularisiertes HCC in CT oder MRT sowie
- relative Kontraindikation: makroskopische Tumorinvasion der Vena portae, des rechten/linken großen portalen Hauptstamms oder großer Lebervenen in kontrastangehobenem CT, MRT oder US (► Tab. 3).

Ebenso ist die TACE eine Therapieoption für Patienten in den BCLC-Stadien 0 und A, sofern potenziell kurative Verfahren wie Ablation und Resektion nicht möglich sind. Ggf. kann auch eine Kombination der TACE mit der Ablation (s. Empfehlung 3.4.28.) erfolgen. Die TACE ist eine mögliche Therapieoption für Patienten die nach adäquater Aufklärung andere Therapieoptionen nicht wünschen.

Retrospektive Analysen ergaben Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der TACE im Hinblick auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verbessert werden können, wenn bei der Indikationsstellung innerhalb der Kriterien des BCLC-B-Stadiums eine weitere Differenzierung vorgenommen wird. Hierbei sind insbesondere die Größe und Anzahl der Tumorherde sowie der Schweregrad der Leberfunktionsstörung von Bedeutung.

Die Vaskularisation der Tumorherde spielt eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Ergebnisse der TACE. Eine arterielle Hypervaskularisation, eine selektive arterielle Tumorversorgung über einzelne Feeder und Pseudoenkapsulation lassen bessere Ergebnisse erwarten, als dies bei gering vaskularisierten und diffus arteriell versorgten Tumoren der Fall ist. Auch Tumorherde an der „Wasserscheide“ zwischen den arteriellen Versorgungsterritorien stellen erhöhte Anforderungen an die interventionelle Behandlungstechnik einschließlich einer hochwertigen intraprozeduralen Bildgebung, ggf. auch mit Cone-Beam-CT unter arterieller Perfusion zur Klärung der selektiven Vaskularisation.

Die Wirksamkeit der TACE ist umso besser und nebenwirkungärmer, je selektiver die transarterielle Therapie erfolgt und je ausgeprägter und umfassender der devaskularisierende Effekt

der Embolisationsmaßnahmen ist. Bei Vorliegen einer Tumorinvasion in die Vena portae, den rechten oder linken Pfortaderhauptstamm und in große Lebervenen kann von Behandlungen mit einer TACE keine Verbesserung der Prognose erwartet werden.

Grundsätzlich besteht im Rahmen der TACE das Risiko einer regionalen Lebernekrose, insbesondere wenn in diesem Gebiet eine portale Perfusion fehlt. Der Lebernekrose kann eine funktionelle Dekompensation folgen. Liegen aber nur segmentale portale Tumorinvasionen vor und bestehen bezüglich der selektiven arteriellen Devaskularisation günstige Voraussetzungen mit segmentaler oder subsegmentaler Durchführung der TACE, kann diese effizient und nebenwirkungsarm erfolgen.

Vor, während und nach TACE soll eine adaptierte supportive Therapie durchgeführt werden. Hierzu sind eine ausreichende Analgesie, Antiemese, Hydratation und ggf. Antibiose erforderlich.

Konventionelle Lipiodol-TACE und Drug-eluting-Bead-TACE können als annähernd gleichwertige Verfahren in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil und der Präferenz des Behandlers eingesetzt werden (s. Anhang) Durch Drug-eluting-Bead-TACE können Nebeneffekte des Doxorubicins gemindert werden. Daher kann bei Patienten, die diesbezüglich besondere Risiken aufweisen, eine Bevorzugung dieser Behandlungstechnik erwogen werden. Bisher konnte kein Nachweis erbracht werden, dass sich die Überlebensprognose der Patienten durch Drug-eluting-Bead-TACE im Vergleich zur konventionellen TACE verbessern lässt.

Zur TACE sollten Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) oder Platinderivate verwendet werden [286]. Auch die Verwendung von Mitomycin C ist möglich. Bei Verwendung von Doxorubicin darf aufgrund kardiotoxischer Nebeneffekte eine kumulative Dosis von 450 mg/m² nicht überschritten werden.

Alleinige Embolisationen können nicht generell empfohlen werden, sind aber auch wirksam. Dies wurde insbesondere in der Studie von Llovet et al. gezeigt [284]. Für alleinige Chemolipiodolisation und alleinige intraarterielle Chemotherapie konnte bisher keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden. In kleineren Fallserien wurden Kombinationen verschiedener Zytostatika bei fortgeschrittenem HCC mit inhomogenen Ergebnissen eingesetzt.

Da die TACE im Regelfall bei Patienten im BCLC-B-Stadium mit multiplen und/oder großen Tumorherden indiziert ist, muss diese ggf. mehrfach durchgeführt werden, um eine komplette Devaskularisation aller Tumorherde zu erreichen. Ziel ist die komplette Devaskularisation aller Tumorherde unter weitgehender Schonung des nicht betroffenen Leberparenchyms. Dies erfordert zahlreiche selektive und superselektive Katheterisierungen unter Verwendung von Mikrokathetern und mitunter aufwendiger intraprozeduraler Diagnostik. Die in einer Therapiesitzung applizierten Mengen von Embolisaten und Zytostatika sind limitiert, um Nebenwirkungen zu begrenzen und Komplikationen zu vermeiden. Insbesondere Lipiodol sollte nicht in Mengen von mehr als 10–15 ml appliziert werden.

Eine postinterventionelle Verlaufskontrolle sollte innerhalb 4–12 Wochen nach TACE erfolgen. Hierzu ist ein adäquates Resta-

ging mit kontrastangehobener biphasisch arteriell und portalvenös kontrastierter CT oder MRT erforderlich mit anschließender Remissionsbeurteilung nach den mRECIST-Kriterien. Für mRECIST-Kriterien konnte an dieser Stelle nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse der Beurteilung mit der Prognose korrelieren.

Bei konventioneller TACE ist im Regelfall auch eine native CT der Leber 1–3 Tage nach der Behandlung erforderlich, um das Ergebnis hinsichtlich der Einlagerung des Embolisats Lipiodol in die gewünschte Zielregion, aber auch in unerwünschte andere Gebiete zu überprüfen.

Eine Neubewertung der Therapieoptionen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz sollte in folgenden Situationen erfolgen:

- regelhaft nach 2 TACE,
- bei zunehmender Obliteration der tumorversorgenden arteriellen Gefäße und damit fehlendem arteriellem Zugang zum Tumor,
- bei Erreichen einer kumulativen Dosis Doxorubicin von 450 mg/m² und
- bei Auftreten von Kontraindikationen, wie z. B. signifikanter Verschlechterung der Leberfunktion, extrahepatischer Metastasierung, Tumorinvasion großer portaler oder hepatischer Venen, Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patienten mit tumorbedingten Symptomen (ECOG = ≥ 2).

Alleinige Embolisierungen können nicht generell empfohlen werden, sind aber auch wirksam; alleinige Lipiodolisation und alleinige intraarterielle Chemotherapie sollten mangels ausreichender Wirksamkeit nicht durchgeführt werden.

Ergänzende Literatur s. Anhang (► **Tab. 17** Prospektive randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC); ► **Tab. 18** Vergleichsstudien konventioneller TACE und supportiver Therapie; ► **Tab. 19** Ergebnisse konventioneller TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen; ► **Tab. 20** Ergebnisse prospektiv randomisierter Vergleichsstudien konventioneller TACE und DE-TACE bei HCC; ► **Tab. 21** Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DEB-TACE bei HCC; ► **Tab. 22** Metaanalysen zum Vergleich konventioneller TACE und DE-TACE bei HCC).

3.4.2.3. Transarterielle Radioembolisation (TARE)

3.67)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Abdel-Rahman 2020 [287], Yang 2018 [288], Ludwig 2017 [289], Casadei 2018 [290]	
	starker Konsens	

Die Möglichkeit zur Durchführung einer transarteriellen Therapie bei HCC ist von der Perfusion sowie der Anzahl und Größe der HCC-Herde abhängig. Prinzipiell gibt es aktuell einige Studien, die eine Vergleichbarkeit der TARE mit der TACE belegen – jedoch keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren herausarbeiten konnten [291, 292].

In einer Phase-II-Studie (Patientenzahl für intraarterielle Therapie = 54), in der die Chemoembolisation (cTACE, n = 21) mit der TARE (n = 24) verglichen wurde, war die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) in der TARE-Gruppe (TTP > 26 Monate) signifikant besser als in der cTACE-Gruppe (TTP 6,8 Monate; p = 0,0012), das mediane Überleben, zensiert bei Lebertransplantation, lag jedoch in der TARE-Gruppe bei 18,6 Monaten und in der TACE-Gruppe bei 17,7 Monaten (p = 0,99) [196]. In einer 2017 publizierten Metaanalyse, welche insgesamt 3 randomisiert kontrollierte Studien (konventionelle TACE vs. TARE bei HCC) [6–8] inkludierte (n = 215; 110 TARE, 105 TACE) [292], konnte weder ein Unterschied im Überleben (HR: 0,92; p = 0,68) noch im Hinblick auf ein Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (HR: 0,45; p = 0,48) festgestellt werden [292]. Eine weitere, von Pitton et al. publizierte Studie, die randomisiert DEB-TACE mit TARE verglichen hat, konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt im Überleben (n = 24; 12 DEB-TACE, 12 TARE; HR: 1,05; p = 0,93) nachweisen [293].

Lobo et al. [294] untersuchten die verfügbare Evidenz zum Vergleich der klinischen Ergebnisse nach TARE und TACE für inoperable HCC (n = 553; 269 TARE, 284 TACE), wobei kein Unterschied im Überleben nach bis zu 4 Jahren zwischen den beiden Gruppen (HR: 1,06; p = 0,567) nachweisbar war. Bei vergleichbaren Überlebensdaten wurde von Salem et al. [295] jedoch für TARE im Vergleich zu TACE eine höhere Lebensqualität und von Kolligs et al. [291] die Vergleichbarkeit einer Single-Session-TARE mit 3,4-TACE bei den eingeschlossenen HCC-Patienten beschrieben.

In einer retrospektiven Multicenteranalyse an 325 HCC-Patienten zeigten Sangro et al., dass therapienaive und vorthapierte (OP, TACE oder RFA) HCC-Patienten nach der TARE vergleichbare Überlebenszeiten aufzeigen: BCLC A: 22,1 (15,1–45,9) vs. 30,9 Monate (19,6–46,8); p = 0,243; BCLC B: 18,4 (11,2–19,4) vs. 22,8 Monate (10,9–34,2); p = 0,815; BCLC C: 8,8 (7,1–10,8) vs. 10,8 Monate (7,7–12,6); p = 0,976 [296]. Des Weiteren konnten Jonson et al. [297] in ihrer retrospektiven Auswertung von 40 Patienten belegen, dass bei Patienten, bei denen sich trotz TACE ein Progress einstellte oder eine Pfortaderthrombose entstand, die TARE sicher und mit gutem Erfolg durchgeführt werden konnte (41 % complete response, 19 % partial response, 7 % stable disease und 33 % progressive disease). Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben lagen bei 90 und 257 Tagen.

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit sowie die Sicherheit der TARE bei Patienten mit Pfortader(teil)thrombosen [298–302]. Allen Studien gemeinsam war, dass Patienten – unabhängig vom BCLC-Stadium – ein signifikant schlechteres Überleben bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose hatten, allerdings die transarterielle Therapie ohne schwere Nebenwirkungen durchgeführt werden

konnte. Ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Modalitäten der Anwendung einer Radiotherapie bei Patienten mit Pfortaderthrombose erfolgte im Rahmen einer Metaanalyse mit 2513 Patienten. Diese Analyse konnte zeigen, dass sich die unterschiedlichen Strahlenbehandlungen statisch nicht signifikant voneinander im gepoolten 1-Jahres-Überleben unterscheiden: 3-dimensionale konforme Radiotherapie (3DCRT) 43,8 %, TARE 46,5 % und stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) 48,5 % [303].

Ergänzende Literatur s. Anhang ► **Tab. 23** Literaturübersicht zur TARE).

3.4.3. Stereotaxie

3.68)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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).	
	starker Konsens	

Vor der Einführung einer verbesserten Konformalität und Bildführung der Radiotherapie (IGRT) war die Bestrahlung primärer Lebertumoren kompromittiert durch zu große Behandlungsvolumina, die zu unzureichenden Bestrahlungsdosen für eine Lokalkontrolle führten. Moderne Strahlentherapietechniken sind vor allem die Körperstereotaxie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) und darüber hinaus die Protonentherapie sowie die interstitielle Brachytherapie. Die SBRT ist gekennzeichnet durch Hypofraktionierung (3–12 Fraktionen) in Kombination mit einer hohen Präzision durch spezielle Lagerungstechniken in Verbindung mit Strategien für die Kontrolle der Atembeweglichkeit (motion management) und IGRT. Diese Strategien sind notwendig zur Vermeidung einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) und von Nebenwirkungen an kritischen Nachbarorganen wie Magen, Duodenum und Kolon. Die inzwischen vorliegenden Daten haben zu einer Aufnahme der Radiotherapie in die Leitlinien der ESMO, der Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) und der Korean Liver Cancer Association geführt [33, 304, 305].

Eine Reihe von prospektiven Studien zur SBRT von HCC berichtete Lokalkontrollraten nach einem Jahr von 75–95 % und nach 2 Jahren von 64–95 % sowie Gesamtüberlebensraten nach einem Jahr von 36–81 % und nach 2 Jahren von 40–81 % [306–313]. In diesen Studien hatte die Mehrzahl der Patienten einen Child-Pugh-Score A bis maximal B. Die Rate der vaskulären Tumorthrombose lag zwischen 0 und 55 %. In diesen prospektiven Studien lag die akute Grad-≥ 3-Toxizität (gastrointestinal oder Leber) zwischen 0 und 30 %.

Eine Metaanalyse von 32 Studien mit 1950 HCC-Patienten ergänzt die prospektiven Studien [314]. Die gepoolten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten lagen jeweils bei 72 %, 58 % und 48 % bei einer medianen Tumorgöße von 3,3 cm (Spannweite des Median: 1,6–8,6 cm). Dabei korrelierten die Überlebensraten mit der Tumorgöße. Die Child-Pugh-Klasse korrelierte mit hepatischen Komplikationen ≥ 3 ($p = 0,013$).

Eine weitere Metaanalyse von 37 Studien berichtete speziell über Patienten mit Portalvenenthrombose, die entweder mit einer SBRT, einer 3D-konformen Radiotherapie (3D-cRT) oder einer TARE behandelt wurden [303]. Die Studien schlossen 208 Patienten mit SBRT, 1903 Patienten mit 3D-cRT und 402 Patienten mit TARE ein, 88 % der Patienten hatten eine Thrombose des Portalvenenstamms. Die medianen Überlebensraten für SBRT, 3D-cRT und TARE lagen bei 14 Monaten, 11,6 Monaten und 9,5 Monaten ($p > 0,05$). Die Lokalkontrollraten lagen dabei bei 86,9 %, 82,8 % und 57,5 % ($p < 0,001$), auch die Ansprechraten waren für die perkutane Radiotherapie höher als für die TARE. Die Verträglichkeit war dabei für die SBRT besser (keine Grad-≥ 3-Toxizitäten) als für die 3D-cRT (3 Fälle mit Grad ≥ 3).

Der Vergleich der Wirksamkeit einer Radiofrequenzablation (RFA) mit einer SBRT wurde in einer Metaanalyse von 1990 Patienten mit HCC in überwiegend retrospektiven Studien beschrieben [315]. Nach 2 Jahren lag die Lokalkontrollrate im Vergleich zwischen SBRT und RFA bei 84,5 % gegenüber 79,5 % ($p = 0,431$), und die Odds Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 1,43 der RFA gegenüber der SBRT. Schwierig zu interpretieren für diesen Vergleich ist die National-Cancer-Database-Studie von Rajaguru, in der keine Daten zur Lokalkontrolle und zum Child-Pugh-Status vorliegen, die aber einen Überlebensvorteil für die RFA gegenüber der SBRT zeigt [316]. Demgegenüber zeigte der prospektive Vergleich in der Studie von Wahl et al. keinen Überlebensunterschied zwischen RFA und SBRT, aber eine bessere Lokalkontrolle nach SBRT [317]. Der Vergleich zwischen TACE und SBRT für BCLC-Stadium-B- und -C-Patienten ohne Portalvenenthrombose wurde in einer Propensity-Score-Analyse bei Patienten mit 1–2 Tumoren durchgeführt und fand eine 2-Jahres-Lokalkontrollrate von 91 % nach SBRT gegenüber 23 % nach TACE, jedoch gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen SBRT und TACE [318].

Interstitielle Brachytherapie

Insgesamt lässt sich aus der Literatur zur interstitiellen Brachytherapie bisher keine allgemeine Empfehlung ableiten; sie kommt bisher in nur wenigen Zentren zum Einsatz [319–321].

Durch eine interstitielle Brachytherapie können HCC im Sinne einer lokal ablativen Strategie behandelt werden, die Therapie wird nach invasiver Katheteranlage typischerweise in einer einzigen Sitzung durchgeführt.

Protonentherapie

Wegen der fehlenden Austrittsdosis von Protonen (Bragg-Peak) nach dem Erreichen des Zielvolumens wird eine gute Schonung normalen Lebergewebes physikalisch erleichtert. Insgesamt sind weit mehr als 500 Patienten in prospektiven [322–325] und retrospektiven [326–329] Studien untersucht worden, wobei die Therapie meist hypofraktioniert in ca. 15 Sitzungen erfolgt. Die Lokalkontrollraten sind auch für große HCC-Läsionen insgesamt hoch und die berichteten Überlebenszeiten gut. Ob die Protonentherapie wirklich äquivalent oder überlegen gegenüber der SBRT für die lokale Tumorkontrolle ist, muss derzeit noch unbeantwortet bleiben, da keine randomisierten Studien vorliegen. Darüber hinaus ist eine Protonentherapie derzeit nur an wenigen Zentren verfügbar.

3.4.4. Nachsorge und Erfolgskontrolle

3.69)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

3.70)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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.	
	Konsens	

3.71)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.	
	starker Konsens	

3.72)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.	
	Konsens	

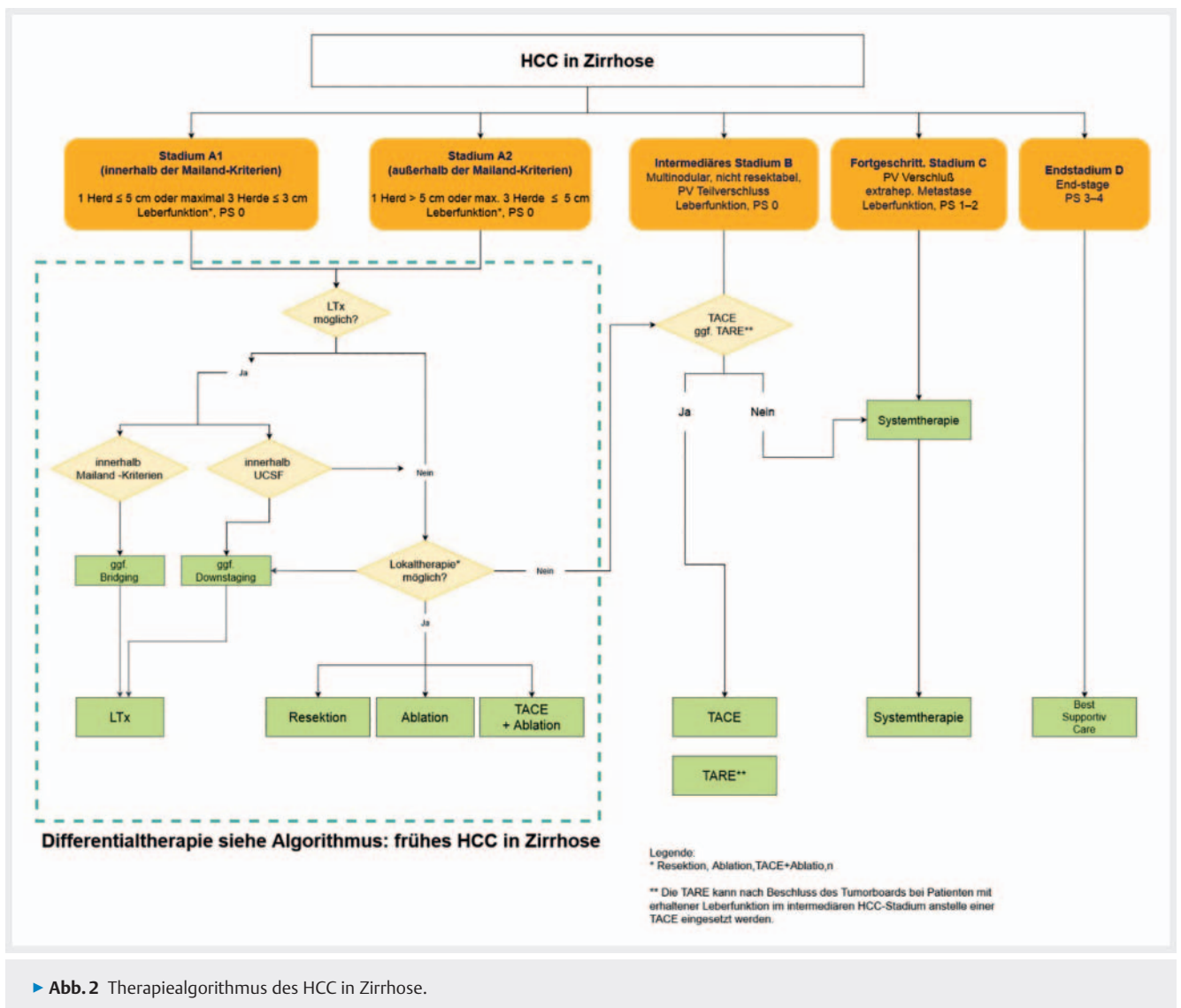
Für die Abschätzung des Ansprechens nach interventioneller Therapie des HCC wurden die mRECIST-Kriterien eingeführt. Über die für den Therapieausgang wichtige Genauigkeit dieser Methode liegen jedoch weiterhin nur wenige Daten vor. Das Liver-Imaging/Reporting-and-Data-System (LI-RADS) standardisiert die Interpretation und Berichterstattung von diagnostischen bildgebenden Untersuchungen für Patienten mit einem erhöhten

Risiko für die Entstehung eines HCC. LI-RADS fasst die relevanten CT- und MRT-Merkmale primär für die Diagnostik zusammen, ist aber für die Beurteilung nach interventionellen Therapien nicht validiert [330, 331]. Bis zum heutigen Zeitpunkt hat sich dieses System in Deutschland auch für die Diagnostik nicht flächendeckend durchgesetzt.

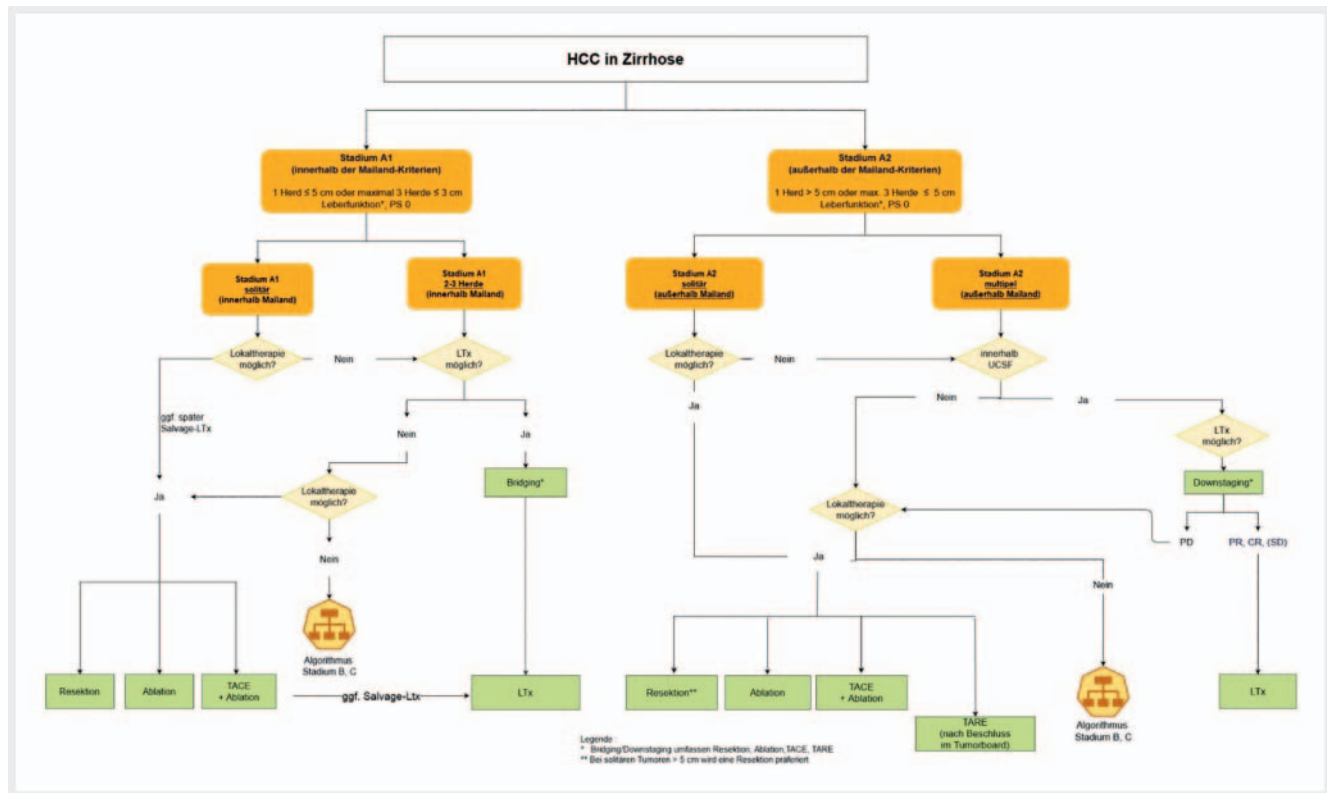
Die postinterventionelle Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Therapieeffektivität und somit des Therapieerfolgs ist ein entscheidendes prognostisches Qualitätsmerkmal einer lokalen Therapie [332]. Allein aus diesem Grund ist eine Nachsorge nach Ablation eines HCC absolut erforderlich. Neben der morphologischen Beurteilung der behandelten intrahepatischen Läsion und somit der Effektivität des lokalablativen Therapieverfahrens dient die Bildgebung der Detektion postinterventioneller Komplikationen und im weiteren Verlauf auch des erneuten lokalen intra- und extrahepatischen Stagings [333]. Eine Kontrolle nach Ablation, TACE oder Resektion sollte 4–12 Wochen nach Intervention erfolgen.

Als derzeit bestes bildgebendes Verfahren in der Nachsorge gilt die MRT, idealerweise mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung und Verwendung eines Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittels sowie diffusionsgewichteter Sequenzen. Eine additive MRCP ist je nach zusätzlicher klinischer Fragestellung (z. B. Gallengangstenose) optional. Als weitere Methode, z. B. bei Kontraindikationen zur MRT oder bei erschwerten Untersuchungsbedingungen (z. B. Adipositas, Aszites, wenig kooperative Patienten), wird eine 3-phasische Multischicht-CT mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung empfohlen [334–336]. Die kontrastmittelgestützte Sonografie hat trotz ihrer mit dem MRT vergleichbaren Aussagekraft hinsichtlich der lokalen Befundung in der Leber eine deutlich schlechtere Sensitivität und Spezifität im extrahepatischen Staging [337–339]. Aufgrund der postinterventionellen Umbauvorgänge im Ablationsareal ist eine hinsichtlich des lokalen Therapieerfolgs aussagefähige bildgebende Verlaufskontrolle frühestens nach 4–6 Wochen sinnvoll und dann im weiteren Verlauf innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres alle 3 Monate. Nach einem Jahr lokaler Tumorfreiheit erfolgt die lokale Bildkontrolle alle 6 Monate über insgesamt 5 Jahre [340]. Die postinterventionelle Reduktion des AFP-Wertes nach Radiofrequenzablation scheint eine prognostische Aussage hinsichtlich einer kompletten/inkompletten Ablation zuzulassen [341]. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird somit eine AFP-Kontrolle postinterventionell unmittelbar nach Ablation und alle weiteren 6 Monate über insgesamt 5 Jahre als sinnvoll erachtet. Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen [342, 343].

3.4.5. Therapiealgorithmus



► Abb.2 Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose.



► **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

3.73)	evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 1–2	Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorkonlokalisierung, 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-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.	
	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Cheng 2009 [345], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347], Bruix 2017 [348], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere in Phase-III-Studien getestete wirksame Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen als Erstlinientherapie die Kombinationstherapie Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) [344] sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib [345, 351] und Lenvatinib [347]. Nach

Versagen einer Therapie mit Sorafenib liegen Daten aus Phase-III-Studien mit einem Wirksamkeitsnachweis vor für Regorafenib [348], Cabozantinib [349] und für Patienten mit einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml für Ramucirumab [352].

In diesen Therapiestudien waren jeweils fibrolamelläre HCC nicht untersucht worden. Für diese Tumorentität liegen keine Daten zur Wirksamkeit einer Systemtherapie vor.

3.5.2. Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC

3.74)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	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 Tumorkonlokalisierung, 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.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347]	
	starker Konsens	

Die Kombinationstherapie A+B wurde im Vergleich zu Sorafenib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HCC ohne vorherige Systemtherapie getestet. In die Studie einge-

schlossen wurden Patienten mit Child-Pugh A und ECOG-PS 0–1. Besondere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren u. a. eine Ösophagogastroduodenoskopie innerhalb 6 Monate vor Behandlungsbeginn zum Ausschluss bzw. zur Behandlung blutungsgefährdeter Varizen, keine Proteinurie > 1 g/24 h, keine arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 150 und/oder diastolischem Blutdruck > 100 mmHg und keine Koinfektion mit Hepatitis B und C.

Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes Gesamtüberleben und PFS zeigten einen Vorteil für A+B: (i) das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Analyse im A+B-Arm noch nicht erreicht gegenüber 13,2 Monate mit Sorafenib (HR: 0,58; 95 %-KI 0,42–0,79; $p < 0,001$); (ii) das PFS lag für A+B bei 6,8 Monaten vs. 4,3 Monaten mit Sorafenib (HR: 0,59; 95 %-KI 0,47–0,76; $p < 0,001$).

Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1.1 lag bei 27,3 % (95 %-KI 22,5–32,5) und für Sorafenib bei 11,9 % (95 %-KI 7,4–18,0). Eine Komplettremission zeigte sich bei 5,5 % der Patienten mit A+B, bei Sorafenib wurde kein entsprechendes Ereignis nachgewiesen. Hauptnebenwirkungen mit Grad-3/4-Toxizität bei A+B waren arterielle Hypertonie, Erhöhung von Transaminasen oder Proteinurie. Mehr Patienten beendeten die Therapie von A+B aufgrund von Nebenwirkungen als bei Sorafenib (38 % vs. 31 %) bei allerdings erheblich längerer Behandlungsdauer im Median von 7,4 Monaten mit A+B gegenüber 2,8 Monaten bei Sorafenib.

Für die Messung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung („Time to Deterioration“, TTD) zugunsten von A+B in Bezug auf die Lebensqualität von 11,2 vs. 3,6 Monaten (HR: 0,63; 95 %-KI 0,46–0,85), auf die physische Funktion von 13,1 vs. 4,9 Monaten (HR: 0,53; 95 %-KI 0,39–0,73) und die Rollenfunktion von 9,1 Monaten vs. 3,6 Monaten (HR: 0,62; 95 %-KI 0,46–0,84).

Sorafenib führte in der 2008 berichteten Zulassungsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, ECOG 0–2, Albumin $\geq 2,8$ g/dl und Gesamtbilirubin ≤ 3 mg/dl zu einem Gesamtüberleben von 10,7 Monaten gegenüber 7,9 Monaten mit Placebo [351]. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 44 % mit Sorafenib gegenüber 33 % mit Placebo, der Zeitpunkt bis zur radiologischen Progression verlängerte sich unter Sorafenib von 2,8 auf 5,5 Monate. In einer vergleichbaren Phase-III-Studie aus dem asiatisch-pazifischen Raum konnte ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 6,5 Monaten gegenüber 4,2 Monaten mit Placebo erreicht werden [345]. Für Sorafenib liegen weitere Daten als Kontrollarm aus 5 Phase-III-Studien vor. In allen diesen zusätzlichen Studien fand allerdings eine Beschränkung auf Patienten mit ECOG-Stadium 0–1 statt. Das mediane Gesamtüberleben bei 4 Studien, die keinen Vorteil gegenüber Sorafenib zeigen konnten und weitgehend vergleichbare Einschlusskriterien aufwiesen, lag für Sorafenib konsistent zwischen 9,1 und 10,2 Monaten [353–356].

Die „Nichtunterlegenheit“ von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib wurde für ECOG 0–1, Tumorbefall der Leber ≤ 50 %, Albumin $\geq 2,8$ g/dl, Gesamtbilirubin ≤ 3 mg/dl und fehlender Invasion des DHC oder des Pfortaderhauptstamms 2018 berichtet [347]. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberleben für Lenvatinib von 13,6 Monaten und von Sorafenib in diesem Patientenkollektiv von

12,3 Monaten. Überraschend war dabei für Lenvatinib ein statistisch längeres progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 Monaten gegenüber 3,7 Monaten bei Sorafenib und ein objektives Ansprechen bei 40,6 % nach mRECIST und 18,8 % nach RECIST 1.1 bei Lenvatinib gegenüber 12,4 % nach mRECIST und 6,5 % nach RECIST 1.1 bei Sorafenib. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend für eine bessere Wirkung von Lenvatinib in Bezug auf das PFS bei alkoholisch oder HBV-bedingter Leberzirrhose im Vergleich zu Hepatitis C bzw. in Bezug auf das Gesamtüberleben eine etwas bessere Wirkung bei Patienten mit einem AFP-Wert von ≥ 200 ng/ml im Vergleich zu < 200 ng/ml.

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

3.75)	konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.	
	starker Konsens	

3.76)	konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	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 Tumorklassifikation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.	
	Konsens	

Bisher liegen keine Daten über die Therapiesequenz nach Versagen der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab vor. Bei fehlenden Daten zu dieser Frage wird davon ausgegangen, dass alle bisher etablierten Therapien eingesetzt werden können. Weitere Informationen zur Abfolge von Systemtherapien werden in den kommenden Jahren erwartet. Sollten hierfür Studien vorliegen, werden diese im Rahmen der Living Guideline oder als Amendement der Leitlinie angefügt werden.

3.77)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	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 VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Bruix 2017 [357], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

3.78)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	Konsens	

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Regorafenib in der Phase-III-Studie RESORCE waren u. a. ein dokumentierter Progress unter einer Vortherapie mit Sorafenib, ECOG 0–1, kein Behandlungsabbruch von Sorafenib aufgrund von Toxizität und Toleranz von Sorafenib in einer Dosierung von ≥ 400 mg täglich über mindestens 20 von 28 Tagen vor der Tumorprogression [348]. In diesem selektionierten Kollektiv erreichte Regorafenib ein medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten gegenüber 7,8 Monaten mit Placebo. Der mediane Zeitraum bis zur Progression lag bei 3,2 Monaten mit Regorafenib gegenüber 1,5 Monaten mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich u. a. ein Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib für Patienten mit extrahepatischem Tumorbefall im Vergleich zu einer Begrenzung des Tumors auf die Leber, für Patienten ohne Hepatitis C oder für Patienten ohne Alkoholanamnese als Ursache der Lebererkrankung. Ein objektives Ansprechen nach mRECIST zeigte sich bei 11 % und nach RECIST 1.1 bei 7 % im Regorafenib-Arm gegenüber 4 % (mRECIST) und 3 % (RECIST 1.1) unter Placebo.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Cabozantinib in der Phase-III-Studie CELESTIAL waren u. a. eine Vorbehandlung mit Sorafenib, eine Progression unter einer medikamentösen Vortherapie, die Gabe von Cabozantinib als Zweit- oder Drittlinientherapie, ECOG 0–1, Bilirubin ≤ 2 mg/dl und Serumalbumin $\geq 2,8$ g/dl [349]. Die Behandlung mit Cabozantinib führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten mit Placebo. Das PFS war mit 5,2 Monaten deutlich verlängert im Vergleich zu Placebo mit 1,9 Monaten, und die objektive Ansprechrates nach RECIST 1.1 betrug 4 % im Cabozantinib-Arm gegenüber 0,4 % unter Placebo. Die Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten war für Cabozantinib 46 % bzw. 18 % und für Placebo 34 % bzw. 13 %. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben unter Cabozantinib für Patienten mit AFP-Wert ≥ 400 ng/ml, extrahepatischem Tumorbefall, Vorliegen einer HBV-Infektion oder fehlender Infektion mit HBV oder HCV sowie für lediglich eine im Vergleich zu 2 medikamentösen Vortherapien. Die mediane Dosis von Cabozantinib lag in der CELESTIAL-Studie bei 35,8 mg im Vergleich zu 58,9 mg bei Placebo (die Zieldosis der Studie lag bei 60 mg), sodass im klinischen Alltag eine Dosisreduktion im Vergleich zu den in der Zulassung empfohlenen 60 mg pro Tag die Regel sein dürfte.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Ramucirumab in der REACH-2-Studie waren u. a. eine Vorbehandlung mit Sorafenib, ECOG 0–1 und ein AFP-Wert von ≥ 400 ng/ml [352]. Patienten wurden bei klinisch bedeutsamem Aszites mit regelmäßigen Punktionen in der Vorgeschichte nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben im Ramucirumab-Arm betrug 8,5 Monate gegenüber 7,3 Monate mit Placebo. Der Zeitraum bis zur radiologischen Progression betrug 3,0 Monate mit Ramucirumab gegenüber

1,6 Monate mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zur besseren Wirkung mit Ramucirumab in der Patientengruppe ≥ 65 Jahre, für Patienten mit extrahepatischen Metastasen und fehlender makrovaskulärer Infiltration. In einer gepoolten Analyse der REACH-2-Studie mit Patienten aus der REACH-I-Studie, die einen AFP-Wert ≥ 400 ng/ml vor Therapiebeginn aufwiesen, zeigte sich ein etwas deutlicherer Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten von Ramucirumab mit 8,1 Monaten gegenüber 5 Monaten [352].

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine bestimmte Therapieempfehlung nach Progress unter Lenvatinib vor, prinzipiell kommen alle Substanzen infrage, welche in einer Phase-III-Studie als wirksam getestet wurden. Nach dem aktuellen Status der Zulassungen in Deutschland ist eine Behandlung mit Sorafenib nach Lenvatinib als „in-label“-Therapie anzusehen, die weiteren zugelassenen Substanzen Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib sind laut Zulassungstext nach einer Behandlung mit Sorafenib indiziert.

Anwendungsgebiete laut aktueller Zulassung:

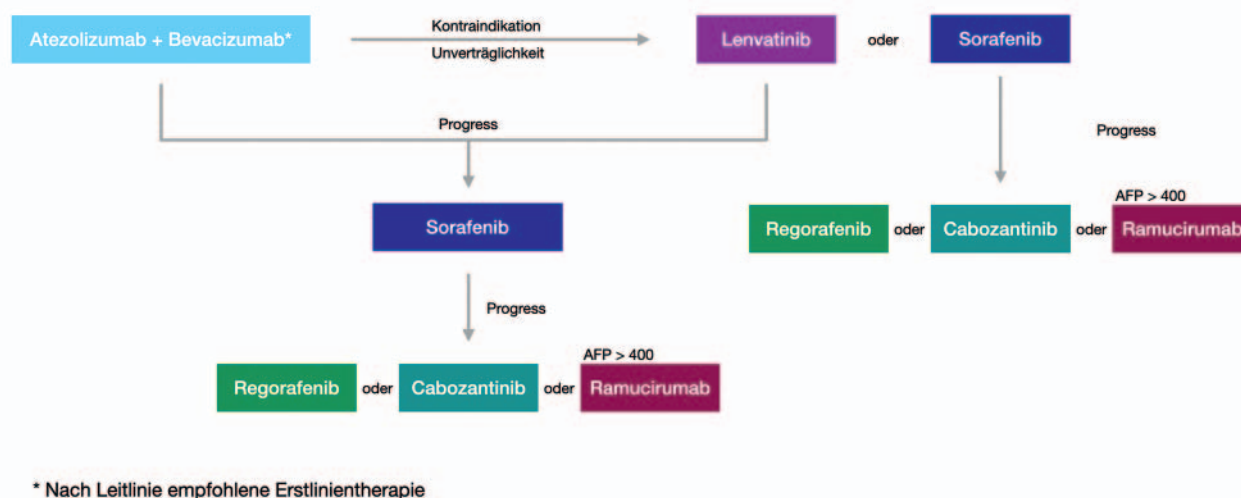
- **Lenvatinib** ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
- **Sorafenib** ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
- **Cabozantinib** ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- **Regorafenib** ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- **Ramucirumab** ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (► **Abb. 4**).

3.79)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.	
	Konsens	

Nachdem für das HCC mehrere unterschiedliche medikamentöse Tumorthérapien zur Verfügung stehen, sollte die Therapie mit einer bestimmten Substanz nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Sofern der ECOG-Status und die Leberfunktion noch eine weitere verfügbare Therapie zulassen, sollte rechtzeitig bei Progress eine Therapieänderung durchgeführt werden.

In allen Phase-III-Studien mit Sorafenib mussten regelmäßig Dosisreduktionen durchgeführt werden. In der initialen Zulassungsstudie war für Sorafenib bei 26 % der Patienten eine Reduk-

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



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

tion der Ausgangsdosis von 800 mg notwendig, im Vergleich zu 7 % bei Placebo [351]. In nachfolgenden Phase-III-Studien, in denen Sorafenib als Vergleichsarm mitgeführt wurde, lag diese Rate mit 32,8–69 % deutlich höher [353–356]. Daher wird eine engmaschige Überwachung der Toxizität empfohlen, da durch Dosisreduktion bzw. Umstellung auf Therapiealternativen Toxizität reduziert oder vermieden werden kann.

Basierend auf der Klassifikation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) wurde von Reig et al. [358] eine Ergänzung für Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie als „BCLCp-Modell“ vorgeschlagen. Grundlage für diese Klassifikation, welche an einer Kohorte von HCC-Patienten unter Behandlung mit Sorafenib etabliert worden ist, ist das Muster der Tumorprogression. Unterschieden wird dabei grundsätzlich, ob einerseits eine Tumorprogression ≥ 20 % von vorbekannten Läsionen oder neue intrahepatische Läsionen aufgetreten sind (Stadium BCLCp-B oder BCLCp-C1) bzw. andererseits, ob neue extrahepatische Läsionen und/oder eine neu diagnostizierte vaskuläre Invasion festgestellt worden sind (BCLCp-C2). Die schlechteste Prognose für das Überleben nach Progression zeigten dabei Patienten mit BCLCp-C2 mit 7,1 Monaten im Vergleich zu BCLCp-C1 mit 14,9 Monaten [358]. Für die klinische Praxis relevant ist die daraus abgeleitete Frage, ob Patienten mit guter Verträglichkeit einer Therapie und einer trotz Progress günstigen Prognose bei BCLCp-B zunächst über den Progress hinaus behandelt werden sollten, insbesondere wenn keine weitere Therapie zur Verfügung stehen sollte. Diese Frage kann aufgrund der aktuellen Datenlage derzeit nicht beantwortet werden.

3.80)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	Konsens	

Die beiden PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind aufgrund 1-armiger Studien in den USA für die Behandlung des HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen worden. In Europa liegt bisher keine Zulassung für diese Checkpoint-Inhibitoren vor. Grundlage für die Zulassung für Nivolumab war die CheckMate-040-Studie mit 262 Patienten [359], in der 20 % der Patienten entweder eine komplette (CR) oder partielle (PR) Remission, 45 % eine stabile Erkrankung (SD) und 32 % eine Tumorprogression (PD) als sog. „Best Response“ erreicht haben. Die mediane Dauer des Tumoransprechens lag bei 17 Monaten, was darauf hindeutet, dass einige Patienten erheblich von der Therapie profitieren. Klinische Charakteristiken oder Biomarker, die ein Therapieansprechen vorhersagen könnten, sind bisher nicht bekannt. Vergleichbare Daten konnten für Pembrolizumab in der Keynote-224-Studie gezeigt werden [360] mit CR oder PR bei 17 %, SD bei 44 % und PD bei 33 % der Patienten. In der Zwischenzeit sind randomisierte Phase-III-Daten in der Erstlinie für Nivolumab vs. Sorafenib (CheckMate 459; Yau et al., ESMO 2019)

und in der Zweitlinie Pembrolizumab vs. Placebo [361] (Keynote 240) vorgestellt worden, ohne dass in diesen Studien ein signifikanter Vorteil für die Immuntherapie gezeigt werden konnte. Faktoren, die zu einem negativen Studienergebnis beigetragen haben dürften, sind u. a. die Tatsache, dass nur eine Subgruppe von Patienten von der Therapie deutlich profitiert, Postprogressionstherapien im Kontrollarm (u. a. Nivolumab oder Pembrolizumab) sowie fehlende Biomarker für die Therapiestratifizierung.

Die für das HCC hohe Rate an objektivem Therapieansprechen und die in den Studien berichtete mediane Dauer des Therapieansprechens zwischen 14 und 23 Monaten sprechen dafür, dass einzelne Patienten mit HCC deutlich von einer Therapie mit PD1-Hemmung profitieren können. Eine Therapie für Patienten mit ausreichendem ECOG-Status und guter Leberfunktion kommt daher im Einzelfall insbesondere bei Unverträglichkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder fehlenden anderen Therapieoptionen infrage.

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

3.81)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorklassifikation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0–1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Marrero 2016 [362], Ganten 2017 [363], Leal 2018 [364], Pressiani 2013 [365], Ogasawara 2015 [366]	
	Konsens	

3.82)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorklassifikation, 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.	
	Konsens	

3.83)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

In der GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib)-Studie wurden Daten von 3371 Patienten aus 39 Ländern ausgewertet [362]. Innerhalb der Studie konnte der Child-Pugh-Status vor Therapiebeginn mit Sorafenib bei 2708 Patienten zugeordnet

werden: 1968 (73 %) Child-Pugh A, 666 (25 %) B und 74 (3 %) C. Die Studie zeigte die prinzipielle Anwendbarkeit von Sorafenib auch für ausgewählte Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Der Anteil von Patienten mit Therapieabbruch innerhalb 8 Wochen lag bei Child-Pugh A bei 26 %, B7 bei 38 %, B8 bei 44 % und B9 bei 49 %. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen waren zwischen Patienten mit Child-Pugh A und B im Wesentlichen identisch. In der Intent-to-Treat-Population (2717 Patienten) erreichten Patienten mit Child-Pugh A ein medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten, mit Child-Pugh B7 6,2 Monaten, B8 4,8 Monaten und B9 3,7 Monaten und mit Child-Pugh C 2,6 Monaten. In Kombination mit dem BCLC-Stadium ergab sich ein medianes Gesamtüberleben für Child-Pugh A und BCLC B von 19,5 Monaten bzw. BCLC C von 11,2 Monaten sowie für Child-Pugh B und BCLC B von 10,0 Monaten bzw. BCLC C von 3,8 Monaten.

Die INSIGHT-Studie untersuchte die Gabe von Sorafenib bei 782 Patienten aus Deutschland und Österreich [363]. Der Child-Pugh-Status wurde vor Therapie bei 443 Patienten (57 %) mit A, bei 182 Patienten (23 %) mit B und bei 26 Patienten (3 %) mit C bestimmt. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 15,1 Monate, für Patienten mit BCLC A 29,2 Monate, B 19,6 Monate, C 13,6 Monate und D 3,1 Monate. In Abhängigkeit des Child-Pugh-Status betrug das mediane Gesamtüberleben bei A 17,6 Monate, bei B7 8,1 Monate, bei B8 9,5 Monate und bei B9 2,4 Monate. Neben der Bedeutung des Child-Pugh-Status zeigte der ECOG-Status einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben mit ECOG 0 von 23,3 Monaten, 1 von 14,6 Monaten, 2 von 7,4 Monaten und 3 von 1,5 Monaten.

In 3 prospektiven Studien aus Brasilien mit 130 Patienten [364], Italien mit 300 Patienten [365] und Japan mit 89 Patienten [366] wurde die Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit Child-Pugh A gegenüber B verglichen. Alle Studien zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Child-Pugh A. In allen 3 Studien zeigten sich Unterschiede innerhalb der Gruppe Child-Pugh B mit einem besseren Überleben für Patienten mit B7 (4,6–8,7 Monate) im Vergleich zu Patienten mit ≥ B8 (2,9–6 Monate).

Für Nivolumab zeigte eine retrospektive Fallserie mit 18 Patienten und Child-Pugh B (9 mit B7, 4 mit B8 und 5 mit B9) ein Ansprechen mit einer CR und 2 PR sowie bei 4 weiteren Patienten eine SD, ein Patient davon erhielt Nivolumab über 15 Monate [367]. Aus der CheckMate-040-Studie mit Nivolumab wurden 49 Patienten mit Child-Pugh-B-Status berichtet (Kudo et al. ASCO GI 2019). Eine PR erreichten 6 Patienten (12 %), 21 Patienten SD (43 %) und 15 Patienten eine PD (31 %) als „Best Response“. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,9 Monate. Das mediane Überleben war vergleichbar hoch für Child-Pugh B7 mit 7,6 Monaten und B8 mit 7,4 Monaten. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar zwischen Child-Pugh-A-Patienten in der CheckMate-040-Studie und führte zu keiner höheren Abbruchrate von Nivolumab bei Patienten mit Child-Pugh B 7/8. Beide Patientenkohorten waren ECOG 0 oder 1.

3.5.5. Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

3.84)	evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 2	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.	
	Primärrecherche: Vilgrain 2017 [368], Abdel-Rahman 2020 [287]	
	Konsens	

In der SARAH-Studie erfolgte der Vergleich von 237 Patienten mit TARE und 222 Patienten mit Sorafenib [369]. Einschlusskriterien waren u. a. ECOG PS 0–1, Child-Pugh $\leq$ B7 und entweder (i) lokal fortgeschrittenes HCC, (ii) Rezidiv eines zuvor erfolgreich therapierten HCC ohne Möglichkeit einer Resektion, Lebertransplantation bzw. Thermoablation oder (iii) HCC mit 2 nicht erfolgreichen Versuchen einer TACE. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit 8,0 Monaten im TARE-Arm und 9,9 Monaten im Sorafenib-Arm. Die Anzahl von Patienten mit mindestens einer behandlungsassoziierten Nebenwirkung $\geq$ Grad 3 war im TARE-Arm niedriger mit 41 % gegenüber dem Sorafenib-Arm mit 63 %. Eine Analyse der Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen ergab für den TARE-Arm ein signifikant besseres Ergebnis für den globalen Gesundheitsstatus. Anzumerken ist allerdings, dass im TARE-Arm 53 der 237 Patienten keine TARE erhalten haben, davon wurden 26 mit Sorafenib behandelt. Zusätzlich wurden 52 Patienten im TARE-Arm nach Progress mit Sorafenib behandelt, während lediglich 2 Patienten aus dem Sorafenib-Arm eine TARE nach Progress erhalten haben. Die Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung im Bereich der Leber war für die TARE signifikant länger, allerdings konnte dies nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert werden.

In der SIRveNIB-Studie wurden Patienten mit BCLC B oder C, ECOG PS 0–1, Child-Pugh $\leq$ B7 und HCC-Läsionen $\geq$ 10 mm ohne Möglichkeit einer Resektion, Lebertransplantation oder lokalablativer Therapie eingeschlossen [370]. Die Studie wurde an 15 Zentren im asiatisch-pazifischen Raum mit insgesamt 360 Patienten durchgeführt. Im TARE-Arm erhielten 52 von 182 Patienten keine TARE. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant und betrug in der TARE-Gruppe 8,8 Monate und in der Sorafenib-Gruppe 10,0 Monate. Weniger Patienten in der TARE-Gruppe zeigten Nebenwirkungen Grad 3 oder höher (28 % vs. 51 %). Ein erheblicher „cross-over“ von Sorafenib in der TARE-Gruppe wie bei der SARAH-Studie wurde für SIRveNIB nicht berichtet, allerdings fehlen bei ca. 50 % der Patienten in jedem Arm Angaben über eine mögliche Folgetherapie.

In beiden Studien, SARAH und SIRveNIB, zeigte der Sorafenib-Arm ein deutlich schlechteres Überleben als in den beiden aktuellsten Phase-III-Studien zur Systemtherapie. Ein Cochrane-Review von Anfang 2020 [371] fasst die Datenlage zu diesem Zeitpunkt so zusammen, dass die bisherigen Vergleiche von Radioembolisation mit

oder ohne Sorafenib zu Sorafenib als Systemtherapie unzureichend sind und für eine Klärung dieser Frage dringend weitere Studien benötigt werden.

3.85)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Lencioni 2016 [372], Meyer 2017 [373], Vilgrain 2017 [368], Chow 2018 [374]	
	Konsens	

In der SPACE-Studie wurden 307 Patienten, bei denen eine TACE mit Doxorubicin-eluting Beads (DEB-TACE) durchgeführt worden ist, zusätzlich 1:1 randomisiert für Sorafenib oder Placebo [372]. Einschlusskriterien waren BCLC B, Child-Pugh A, ECOG 0 und das Fehlen von Aszites. Der primäre Endpunkt der Studie mit Zeit bis zur Progression (TTP) war nahezu identisch zwischen den beiden Gruppen TACE plus Placebo vs. TACE plus Sorafenib (166 Tage vs. 169 Tage). Als sekundärer Endpunkt konnte auch im Gesamtüberleben kein statistischer Unterschied festgestellt werden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden für die TACE2-Studie berichtet, in der bei 313 Patienten mit einer DEB-TACE ebenfalls eine 1:1-Randomisierung für Sorafenib oder Placebo erfolgte [375]. Einschlusskriterien waren u. a. ECOG 0–1, Child-Pugh A und keine Möglichkeit der Resektion oder Transplantation. Auch in dieser Studie war der primäre Endpunkt TTP zwischen den beiden Armen mit 238 Tagen für TACE plus Sorafenib und 235 Tagen für TACE plus Placebo nahezu identisch. Auch der sekundäre Endpunkt medianes OS zeigte keinen Unterschied mit 631 Tagen bei Sorafenib und 598 Tagen in der Placebo-Gruppe.

In der SORAMIC-Studie wurden Patienten mit BCLC B, die keine TACE erhalten konnten, mit TARE oder TARE plus Sorafenib behandelt [376]. Der primäre Endpunkt des Gesamtüberlebens zeigte keinen Unterschied mit 12,1 Monaten für Patienten mit TARE und Sorafenib gegenüber 11,4 Monaten mit alleiniger Sorafenib-Therapie. Subgruppenanalysen der Patienten, die nach Protokoll behandelt worden sind, deuten auf mögliche Vorteile einer Kombinationsbehandlung bei Patienten ohne Leberzirrhose, nichtalkoholische Leberzirrhose oder Patienten mit einem Alter von höchstens 65 Jahren hin.

In der japanischen TACTICS-Studie wurde die TACE gegenüber TACE plus Sorafenib verglichen [377]. Dabei wurde eine Tumorsektion als fehlende Möglichkeit einer weiteren TACE-Intervention definiert. Kriterien hierfür waren eine intrahepatische Tumorsektion $>$ 25 % gegenüber Baseline, vorübergehende CHILD-Pugh-C-Situation nach vorangegangener TACE, makrovasculäre Invasion oder extrahepatische Progression. Als Besonderheit wurden neu auftretende intrahepatische Läsionen nicht als Tumorsektion gewertet und die Beurteilung des Ansprechens erfolgte mit den „Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL)“ [378]. In dieser Studie wurde der primäre Endpunkt mit einem verlängerten PFS in der Gruppe TACE plus Sorafenib

mit 25,2 Monaten erreicht gegenüber 13,5 Monaten in der TACE-Gruppe. Bei den klinischen Daten der eingeschlossenen ausschließlich asiatischen Studienpatienten fiel dabei auf, dass im TACE-Arm mehr Patienten mit Hepatitis C (69,7 % vs. 47,5 %) und weniger Patienten mit der günstigsten Einstufung des CHILD-Pugh-Wertes von 5 (71,1 vs. 80 %) eingeschlossen worden sind. Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte im Gegensatz zum PFS keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen mit 36,2 Monaten im TACE-plus-Sorfenib-Arm gegenüber 30,8 Monaten mit TACE alleine (HR: 0,861; 95 %-KI 0,607–1,223); $p = 0,40$ [379].

3.5.6. Adjuvante Therapie nach Resektion

3.86)	evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei HCC-Patienten nach erfolgreicher Resektion oder lokaler Ablation mit radiologisch kompletter Remission soll außerhalb von Studien keine adjuvante Systemtherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Lencioni 2016 [372]	
	Konsens	

Die STORM-Studie untersuchte Sorafenib als adjuvante Therapie bei Patienten mit HCC nach einer chirurgischen Resektion oder lokalen Ablation [380]. Einschlusskriterien für die Resektion waren eine singuläre Läsion und für die Ablation eine singuläre Läsion ≤ 5 cm bzw. bis zu 3 Läsionen ≤ 3 cm. Weiterhin Child-Pugh ≤ 7 , kein Aszites, ECOG 0 und AFP-Wert ≤ 400 ng/ml. Insgesamt wurden 1114 Patienten für Sorafenib oder Placebo randomisiert und über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren oder bis zum Rezidiv behandelt. Der primäre Endpunkt des rezidivfreien Überlebens zeigte keinen Unterschied mit einem medianen Zeitraum von 33,3 Monaten mit Sorafenib und 33,7 Monaten ohne Sorafenib. Es zeigte sich ebenfalls kein Einfluss auf das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt.

3.5.7. Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

3.87)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	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.	
	Konsens	

3.5.8. HCC bei Kindern und Jugendlichen

3.88)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Patienten < 17 Jahre sollen einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum zugewiesen werden.	
	Konsens	

Pädiatrische Patienten mit einem nichtmetastasierten HCC mit kompletter primärer Resektion haben ein ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 80–90 %, in allen anderen Situationen von 10–20 % trotz Versuche mit verschiedensten Chemotherapiekompositionen [381–383]. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten findet man bei Kindern und Jugendlichen in fast 50 % ein Ansprechen auf Chemotherapie [382]. Es ist unklar, ob eine Chemotherapie nach primärer Resektion einen positiven Effekt hat, ist aber internationaler Standard in der pädiatrischen Onkologie. In der PHITT-Studie erhalten Patienten ohne eine Grunderkrankung der Leber nach primärer Resektion 4 Blöcke Cisplatin/Doxorubicin (PLADO). Die internationale Standardtherapie bei nichtoperablem oder metastasiertem HCC ist die Kombination von Cisplatin/Doxorubicin (PLADO) zusammen mit Sorafenib [384]. Gemcitabine/Oxaliplatin (GemOx) zeigte in einer pädiatrischen Pilotstudie ein Ansprechen von 30 %, deshalb wird in der PHITT-Studie ein intensiviertes Schema mit PLADO/GemOx/Sorafenib gegenüber dem Standardarm geprüft. Primäres Ziel ist es, mehr Patienten einer kompletten Remission zuführen zu können. Die PHITT-Studie ist offen für Patienten < 30 Jahre.

3.6. Supportivtherapie des hepatozellären Karzinoms und der biliären Karzinome

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit HCC/CCA gültig ist (siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>).

In der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

- Tumorthherapie-induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumorthherapie-induzierte Nausea und Erbrechen
- Tumorthherapie-induzierte Diarrhö
- orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität
- Neurotoxizität – Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- ossäre Komplikationen
 - ossäre Manifestationen
 - medikamentöse Intervention
 - chirurgische Intervention
 - strahlentherapeutische Intervention
 - Radionuklidtherapie
 - therapieassoziierte Osteoporose
- Paravasate
- supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

- radiogene Enteropathie/Enteritis
- chronische Enteropathie/Enteritis-Therapie der chronischen Diarrhö
- radiogene Proktitis
- späte radiogene Proktitis
- Radiodermatitis
- Osteoradionekrose (ORN)
- radiogene Mukositis
- radiogene Xerostomie
- radiogene Pneumonitis
- Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis
- Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

3.6.1. Ernährung

3.89)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.	
	starker Konsens	

Mangelernährung bei Krebserkrankungen, wie sie auch bei HCC-Patienten oftmals vorliegt [385, 386], wird mit vermehrten Komplikationen, längerer Krankenhausverweildauer, schlechterer Lebensqualität, höheren Toxizitäten der Antitumorthherapie und Mortalität in Verbindung gebracht [387]. Das Vorliegen einer präoperativen Mangelernährung bei HCC-Patienten mit Leberresektion ist assoziiert mit erhöhten postoperativen Komplikationen und längerer Krankenhausverweildauer [386, 388].

Mangelernährung sollte anhand der GLIM Criteria diagnostiziert werden [389]. In der aktuellen ESPEN-Leitlinie „Klinische Ernährung bei Lebererkrankungen“ wird zur Bestimmung der Mangelernährung der Nutritional-Risk-Score (NRS 2002) oder Minimal Nutrition Assessment (MUST) oder The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) empfohlen. Sarkopenie bei Patienten mit HCC ist mit schlechter Therapieverträglichkeit sowie erhöhter Mortalität assoziiert [390–394]. Geringe Handkraftstärke und niedriger Phasenwinkel alpha (gemessen mit der Body-Impedance-Analyse) können Auskunft über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko geben [395]. Da in den meisten Fällen das HCC in einer zirrhotischen Leber vorliegt, können bei Sarkopenie Ernährungsmaßnahmen wie ausreichende Energie- und Eiweißzufuhr sowie Bewegung in Analogie zu den Empfehlungen für Leberzirrhose gegeben werden [395]. Patienten mit einem HCC oder CCA und Mangelernährung sollten eine prozessorientierte Ernährungsberatung von qualifizierten Ernährungsfachkräften erhalten, ggf. mit Einsatz von enteraler/parenteraler Ernährung [387].

3.6.2. Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Beim Leberzellkarzinom und Gallengangkarzinom sollten hier vor allem die Empfehlungen zum Thema Pruritus, Inappetenz, Übelkeit und Schmerzen Beachtung finden.

An dieser Stelle sei auf die allgemeinen Empfehlungen hingewiesen, wie sie in der „Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer: 128/001OL) ausführlich beschrieben werden und im August 2019 veröffentlicht wurden (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Dort finden sich auch wichtige Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin, inklusive eines Behandlungspfades für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

3.6.3. Integration von Palliativversorgung

3.6.3.1. Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung

Eine Palliativversorgung kann nur bei der „rechtzeitigen“ Einbeziehung in den Behandlungsverlauf von Patienten die volle Wirkung entfalten. Es gelten daher auch hier die allgemeinen Empfehlungen für die Integration von Palliativversorgung gemäß der o. g. S3-Leitlinie.

3.90)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.	
	Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin Langversion 2.1 – Januar 2020	
	starker Konsens	

3.91)	evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Level of Evidence 1	Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin Langversion 2.1–Januar 2020 (Haun 2017 [396], Adler 2017 [397], Dalggaard 2014 [398], Davis 2015 [399], Gärtner 2017 [400], Hui 2015 [401], Hui 2016 [402], Tassinari 2016 [403])	
	Konsens	

3.6.3.2. Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

3.92)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.	
	starker Konsens	

3.93)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.	
	starker Konsens	

Die Surprise-Question: „Würde ich mich wundern, wenn der Patient in den nächsten 12 Monaten verstirbt“ ist ein Screening-Tool zur Identifikation von Patienten mit einem palliativmedizinischen Versorgungsbedarf. Beantwortet man diese Frage mit „Nein“, sollte man über eine palliativmedizinische Erstvorstellung nachdenken [404–407]. Die Beantwortung dieser Frage und die Einschätzung der Prognose sind bei der großen Auswahl neuer Therapiemöglichkeiten nicht immer einfach.

Minimalstandard sollte jedoch sein, in Anlehnung an die Leitlinie der „European Association for the Study of the Liver“, dass allen Patienten ab einem Stadium D nach BCLC aktiv eine Palliativversorgung angeboten wird [408]. Beim Cholangiokarzinom sollten Patienten ab einem Stadium IV nach UICC (Union for International Cancer Control) eine palliativmedizinische Vorstellung angeboten werden.

3.6.4. Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Allgemeine Symptomkontrolle

Für die palliative Symptomkontrolle verweisen wir hier auf die aktuellen Empfehlungen der „Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer: 128/001OL). Nur auf die Behandlung des Pruritus als häufiges und belastendes Symptom wird hier gesondert und gezielt eingegangen.

Pruritus

3.94)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.	
	starker Konsens	

Pruritus ist ein häufiges Symptom beim fortgeschrittenen HCC und CCA. Dabei ist der Pruritus wahrscheinlich nicht alleine als Begleiterscheinung des Ikterus infolge einer mechanischen

Cholestase oder eines Leberzellzerfalls zu werten, sondern kann unabhängig davon auch Teil des paraneoplastischen Syndroms bei malignen Grunderkrankungen sein [409]. Dabei kann die interindividuelle Wahrnehmung und Beeinträchtigung von Pruritus stark variieren. Eine zirkadiane Rhythmik mit Verschlimmerung am späten Nachmittag bis in die Nacht ist häufig. Im Einzelfall kann Pruritus die Lebensqualität derart beeinträchtigen, dass Depression und Suizidalität die Folgen sind. Die Quantifizierung des Schweregrades von Pruritus zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt indirekt durch Messung der Kratzaktivität. Therapiestudien zur Behandlung des Pruritus beim hepatozellulären Karzinom liegen nicht vor. Die hier aufgeführten Daten beziehen sich auf chronische, nichtmaligne Lebererkrankungen [410, 411]. Bezüglich der medikamentösen Behandlung des Pruritus ist die Studienlage begrenzt. Rifampicin in einer Dosierung von 300–600 mg/d bzw. 10 mg/kg KG/d oral [412, 413], Naltrexon 25–50 mg/d oral [414] oder Cholestyramin 10–15 mg/kg KG/d oral zeigten in mehreren Studien Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Naloxon 0,2 µg/kg KG/min intravenös [415] und des Serotonin-Reuptake-Inhibitors Sertralin 75–100 mg/d [416] konnte in jeweils einer randomisierten Studie gezeigt werden. Die Studienlage für Ursodesoxycholsäure bezüglich der Verbesserung des Pruritus ist nicht überzeugend. Während Ursodesoxycholsäure bei der PBC und der PSC in dieser Hinsicht nicht wirksam ist [417, 418], führt es bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase zu einer Besserung [419]. Die Ergebnisse zu Ondansetron sind widersprüchlich. Einzelfallbeschreibungen oder Fallserien gibt es für Propofol intravenös, Lidocain intravenös, Dronabidol oral, Butorphanol nasal sowie Phenobarbital oral.

Nichtmedikamentöse Behandlungsversuche umfassen die Phototherapie, Plasmapherese und -separation, die extrakorporale Albumin-Dialyse (MARS), nasobiliäre Sonden zur Ableitung und topische Behandlungen, z. B. mit Lokalanästhetika oder Glukokortikoiden. Empfehlungen zur Behandlung des Pruritus finden sich zusammengefasst in der aktuellen AWMF-S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-048.html>).

3.6.5. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

3.95)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.	
	starker Konsens	

Es gibt keine spezifischen Studien zu Patienten mit HCC und dieser Fragestellung. In einer kleinen Studie mit 20 Patienten vor und nach orthotoper Lebertransplantation wird die aerobe Kapazität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen untersucht [420]. Die verminderte Sauerstoffkapazität wird als ein prognostischer Faktor angesehen und korreliert mit der Mortalität nach Lebertransplantation [421, 422]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Peak-Flow und dem Stadium der Lebererkrankung [420, 421]. Ein spezielles Rehabilitationsprogramm für diese Patienten wird vorgeschlagen [422]. Um die Muskelmasse der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und HCC zu erhalten,

sollten ein leichtes Ausdauer- und ein spezielles Muskelaufbautraining empfohlen werden.

3.96)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollten den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.	
	starker Konsens	

3.97)	konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.	
	starker Konsens	

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium leiden unter Fatigue, welche auch bei der Mehrheit der Patienten nach einer Lebertransplantation bestehen bleibt [422, 423]. Dabei verspüren die Patienten weniger eine psychovegetative Erschöpfung, sondern vermehrt eine körperlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit [423]. Daher sollte ein spezielles Rehabilitationsprogramm zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit angeboten werden [422, 424]. Auftrag der Rehabilitation ist die möglichst weitgehende Beseitigung – zumindest aber Kompensation – tumor- oder therapiebedingter Folgen sowie die Hilfestellung bei der Akzeptanz verbleibender Behinderungen mit dem Ziel einer selbstbestimmten Teilhabe am gesellschaftlichen Leben.

Zum Stellenwert rehabilitativer Maßnahmen bei Patienten mit hepatozellulärem oder biliärem Karzinom liegt keine auswertbare Literatur vor. Für die rehabilitative Maßnahme sind ausgewiesene Reha-Zentren bzw. Kliniken mit gastrointestinaler und onkologischer Expertise zu bevorzugen, die den Standards des Qualitätssicherungsverfahrens der Deutschen Rentenversicherung entsprechen. Ziele jeder Rehabilitation sind Sicherung und erforderlichenfalls Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen, wobei die Notwendigkeit dieser Maßnahmen individuell einzuschätzen ist.

Rehabilitation ist vom Gesetzgeber als sozialer Anspruch definiert (SGB I, § 19). Art und Umfang der erforderlichen Leistungen werden im SGB I (§ 29), SGB V (Krankenversicherung), SGB VI (Rentenversicherung), SGB III (Arbeitsförderung), ferner im RehaAnglG und im SGB IX konkretisiert. Der Rehabilitationsbedarf nach Behandlung von hepatozellulären oder biliären Karzinomen ist äußerst variabel und im Wesentlichen abhängig von Art und Ausmaß des operativen Vorgehens sowie der Therapiefolgen. Rehabilitationsverfahren sollten bei definiertem Rehabilitationsbedarf und individueller Rehabilitationsfähigkeit möglichst im Anschluss an die Primärtherapie stattfinden. Daten, die die

Wertigkeit von Rehabilitationsverfahren ausreichend belegen, existieren nicht.

Eine psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung [425, 426]. Kontakte mit erfahrenen Gleichbetroffenen können gerade bei der psychischen Verarbeitung oder der Anpassung an eine veränderte Lebenssituation die wesentliche Hilfe für einen Neubetroffenen darstellen. Gleichbetroffene können durch ihr eigenes Beispiel sowie ihre Erfahrungen im Alltagsleben mit Krankheit und Behinderung glaubwürdig vermitteln, dass eine hohe Lebensqualität auch dann möglich ist. Deswegen sollten Kontaktaufnahmen oder Vermittlung zu Selbsthilfeorganisationen erfolgen. Hier sei auf die parallel entstehende Patientenleitlinie verwiesen sowie auf die Homepages der an der Leitlinie beteiligten Patientenvertreter (<http://www.lebertransplantation.eu>, www.deutsche-leberstiftung.de/ und www.leberhilfe.org/).

3.6.6. Psychoonkologie

Zur psychoonkologischen Versorgung liegt ebenfalls eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vor, die auch für Patienten mit HCC/CCA gültig ist (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

3.98)	konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben erfolgen.	
	starker Konsens	

Patienten mit HCC beschrieben eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [427]. Schmerzen, Fatigue, Übelkeit und Leistungsfähigkeit waren mit der schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert [428]. Es ist wichtig zu bemerken, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität sich mit zunehmendem TNM-Stadium weiter verschlechterte [429]. Darüber hinaus zeigten Patienten mit HCC eine höhere Prävalenz von depressiven Symptomen [430] und Ängstlichkeit [431] im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wobei die Depressivität zu Schlafstörungen und Fatigue beitrug [432]. Nicht zuletzt hatten die Patienten mit einer fortgeschrittenen HCC-Erkrankung bei Diagnosestellung ein höheres Risiko für einen Suizid während des ersten Jahres nach Diagnosestellung [433].

Wie erwartet, führten die Chirurgie [434] sowie Interventionen wie Chemoembolisation [435] und Radiotherapie [428] zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCC.

Patienten mit HCC berichteten häufig von einer mangelnden Information [436], was auf die Wichtigkeit der Psychoedukation in der Supportivtherapie des HCC hinweist. Dies sollte frühzeitig angeboten werden [436]. Darüber hinaus sollten Ängstlichkeit und Depressivität frühzeitig erhoben und ein psychoonkologi-

sches Behandlungsangebot zeitnah erfolgen, da sich Ängstlichkeit und Depressivität maßgeblich auf das Behandlungsergebnis über einen längeren Zeitraum – mehrere Jahre – auswirken, was mit dem „Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary“ (FACT-H) erhoben wurde [431]. Die psychoonkologische Behandlung verbesserte nicht nur Depressivität, Ängstlichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität [430], sondern auch Nebenwirkungen der Tumorthherapie sowie krankheitsassoziierte Symptome wie Schmerzen [437] im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche keine psychoonkologische Behandlung erhielt.

3.6.6.1. Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

3.99)	konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	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.	
	starker Konsens	

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; diese zählen zu den wichtigsten und häufigsten „unmet needs“ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien [438, 439]. Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischem Befinden und höherer Lebensqualität [440–443]. Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf angemessen, orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise vermittelt werden [443–445]. Patienten sollten ermutigt werden, dem Arzt mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Ebenso ist ihre individuelle Präferenz hinsichtlich geteilter Entscheidungsfindung (z. B. zur Tumorbehandlung) zu klären und zu berücksichtigen [446, 447]. Behandlungsoptionen und mögliche Alternativen sollen klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche; dies trifft bei Patienten mit HCC im Besonderen für die adäquate Vorbereitung auf eine Lebertransplantation zu [448–450]. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollen, wann immer möglich, einbezogen werden. Die Präferenzen hinsichtlich patientenzentrierter Kommunikation (PZK) variieren [451] bei Tumorpatienten und können sich

im zeitlichen Verlauf verändern. Besonders bei ungünstiger Prognose oder in fortgeschrittenen Krankheitsphasen bevorzugen Tumorpatienten eine patientenzentrierte Haltung ihrer Ärzte in Form von Verständnis, Empathie und Unterstützung [452–454]. Patienten, die ihren Arzt als „empathisch“ und „aufmerksam“ empfanden, waren nach der Konsultation zufriedener, psychisch weniger belastet und hatten eine höhere Selbstwirksamkeit [452, 455, 456]. Diese individuellen Anliegen, Bedürfnisse und Präferenzen sollen wiederholt im Krankheitsverlauf, insbesondere in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Rezidiv/Progredienz), erfragt werden.

4. Diagnostik und Therapie der biliären 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 der biliären Karzinome.

5. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [457]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie HCC 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie HCC/CCA, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Leberkrebszentren (nur HCC) der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach 2 Online-Sitzungen dieser AG wurden 3 neue Qualitätsindikatoren (QI) angenommen, wobei 2 (QI 8 und 9) das bestehende Set ergänzen und ein QI (Typisierung CCA nach WHO-Klassifikation) den bestehenden QI 1 ergänzt. Zwei QI aus dem vorbestehenden Set (QI 3 Ausbreitungsdiagnostik, QI 5 Nachsorge nach kurativem Verfahren) wurden gestrichen (► Tab. 10).

► Tab. 10 Qualitätsindikatoren.

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 1, 4 und 6 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 11/2020).

Qualitätsindikator	zugrunde liegende Empfehlung	
QI 1: Typisierung nach WHO-Klassifikation (seit 2013; im Jahr 2020 ergänzt)		
Z: Patienten des Nenners mit Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation N1: Alle Patienten mit histologisch gesichertem HCC N2: Alle Patienten mit histologisch gesichertem CCA	3.0 Die Typisierung des HCC soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sollten zum einen Sonderformen (fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/ICC)) und wenn möglich auch das frühe HCC vom progredienten HCC und prämaligen Läsionen unterschieden werden. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen. 4.Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von „small duct“- und „large duct“-Typ erfolgen.	EK Qualitätsziel: möglichst häufig Typisierung nach WHO
QI 2: Inhalt Befundberichte HCC (seit 2013)		
Z: Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe zu: ▪ Staging (nach TNM-Klassifikation) ▪ Typing (nach WHO-Klassifikation) ▪ Grading ▪ Resektionsrand ▪ Status der Umgebungsleber N: Alle Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation	3.0 Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.	EK Qualitätsziel: möglichst häufig vollständige Befundberichte
QI 4: Vorstellung Tumorkonferenz (seit 2013)		
Z: Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz N: Alle Patienten mit HCC	3.0 Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	EK Qualitätsziel: möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der Tumorkonferenz
Anmerkung: Teilnehmer TK: Gastroenterologe, Pathologe, interventioneller Radiologe, Viszeralchirurg ▪ Videokonferenzen sind möglich		
QI 6: Vorstellung Tumorkonferenz nach TACE (modifiziert 2020)		
Z: Patienten des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz nach 2 Behandlungszyklen N: Alle Patienten mit HCC und TACE	3.0 Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach 2 Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden	EK Qualitätsziel: möglichst häufig Vorstellung in der Tumorkonferenz nach TACE
QI 7: mRECIST-/EASL-Klassifikation nach TACE (modifiziert 2020)		
Z: Patienten des Nenners mit Beurteilung der Remission mittels mRECIST- oder EASL-Klassifikation N: Alle Patienten mit HCC und TACE	3.0 Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.	EK Qualitätsziel: möglichst häufig Verwendung der mRECIST- oder EASL-Klassifikation nach TACE
QI 8: Bridging-Therapie (neu 2020)		
Z: Patienten des Nenners, die eine Bridging-Therapie erhalten haben N: Alle Patienten mit HCC (BCLC A), Child A auf der Transplantationswarteliste	3.0 Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.	A, LoE 1 Qualitätsziel: möglichst häufig Bridging-Therapie bei Patienten mit HCC (BCLC A), Child A auf der Transplantationswarteliste

► **Tab. 10** (Fortsetzung)

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 1, 4 und 6 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 11/2020).

Anmerkungen:

- Bridging: Lokalablation, Resektion oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE)
- BCLC A
- ECOG (PS): 0–2
- Child-Pugh A-C
- singulärer Tumor > 2 cm oder frühe multifokale Erkrankung mit bis zu 3 Tumoren < 3 cm

6. Anhang

6.1. Literaturübersichten

6.1.1. Kapitel 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

► **Tab. 11** Literaturübersicht Bridging-Therapie.

Referenz	Studie	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Agopian 2017 [132]	retrospektiv	3601	LRT	no LRT	DFS, Post-LT-Recurrence	▪ keine Verbesserung DFS für HCC innerhalb Mailand-Kriterien ▪ erhöhte LRT-Zahl als Prädiktor für Post-LT-Recurrence
Ashoori 2012 [458]	retrospektiv	36	TACE + RFA + LT		Drop-out-Rate histopath. Efficacy	▪ erniedrigte Drop-out-Rate vor LT durch LRT – hohe Rate von Tumornekrose
Beal 2016 [169]	retrospektiv	178	TACE/RFA	TACE/RFA	OS radiologic/pathologic Response	▪ CR durch Bildgebung vorhersagbar ▪ Tumurvitalität im Resektat nicht mit schlechterem Outcome assoziiert
Boteon 2018 [459]	retrospektiv	57	TACE	no TACE	Post-LT-Complications	▪ erhöhte Inzidenz von intraoperativen Komplikationen nach TACE ohne Auswirkung auf Mortality/Morbidity
Cascales 2018 [170]	retrospektiv	11	TACE (10) RFA (1)		OS	▪ akzeptables OS für HCC außerhalb Mailand-Kriterien, innerhalb „Up to seven Criteria“ nach LRT
Finkenstedt 2016 [171]	retrospektiv	174	TACE (121) RFA (60) HR (9)		OS, DFS	▪ neoadjuvante LRT mit gutem OS/DFS für HCC-Patienten BCLC intermediate stage
Gabr 2017 [175]	retrospektiv	172	TACE	TARE	OS, DFS	▪ neoadjuvante TACE/ TARE mit vergleichbarem OS/DFS für HCC und anschließender LT
Györi 2017 [172]	retrospektiv	150	Single LRT: TACE, RFA, PEI	multimodal LRT	OS	▪ neoadjuvante Single-LRT mit besserem OS als multimodale LRT für HCC mit LT
Habibollahi 2019 [460]	retrospektiv	108	LRT: CR	LRT: Non-CR	radiologic/pathologic CR/Non-CR OS, DFS	▪ neoadjuvante LRT mit pathologischer CR (im Gegensatz zur Nicht-CR) verbessert OS/DFS für HCC nach LT
Jianyong 2017 [173]	retrospektiv	1560	TACE + LT	RFA/Resection + LT	OS, DFS	▪ neoadjuvante TACE mit vergleichbarem OS/DFS für HCC im BCLC A/B

► **Tab. 11** (Fortsetzung)

Referenz	Studie	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Lu 2005 [461]	retrospektiv	52	RFA + LT		OS, DFS, Drop-out-Rate	neoadjuvante RFA mit gutem OS/DFS und niedriger Drop-out-Rate für HCC pts. mit BCLC Early-Stage
Nicolini 2010 [462]	retrospektiv	49	TACE	TAE	radiologic/pathologic Response	TACE mit höherer Rate an CR als TAE
Oligane 2017 [177]	retrospektiv	2794	LRT + LT	LT	OS, DFS	Bridging-LRT verbessert OS/DFS
Sandow 2019 [463]	retrospektiv	127	TACE + LT		radiologic Response DFS	schlechte Prognose für TACE vor LT ist ein Risikofaktor für Post-Transplant-Recurrence
Tan 2018 [464]	retrospektiv	65	TACE + LT RFA + LT	LT	OS, Drop-out-Rate	neoadjuvante TACE/RFA ohne Verbesserung in OS und Drop-out-Rate
Werner 2019 [465]	retrospektiv	155	TACE + LT	LT	OS	neoadjuvante TACE verbessert OS
Sapisochin 2017 [185]	retrospektiv	406	SBRT + LT	TACE/RFA + LT	OS	SBRT als äquivalente Alternative zu TACE/RFA als Bridging-Therapie

DFS = Disease Free Survival; LRT = lokoregionäre Therapie; LT = Lebertransplantation.

► **Tab. 12** Übersicht über die Literatur zum Downstaging.

Referenz	Studien typ	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Finkenstedt 2016 [171]	retrospektiv	174	TACE (121) RFA (60) HR (9)		Post-LT-OS	- Downstaging mit vergleichbarem OS für HCC pts mit very early/early und intermediate stage - CR mit signifikant besserem Survival als PD
Györi 2017 [172]	retrospektiv	150	Single LRT: TACE, RFA, PEI	Multimodal-LRT	Post-LT-OS	- Downstaging mit besserem OS als multimodale LRT für HCC pts. nach LT - OS für TACE und RFA vergleichbar
Jianyong 2017 [173]	retrospektiv	1560	TACE + LT	RFA/Resection + LT	OS, DFS	Downstaging mit TACE mit vergleichbarem OS/DFS wie RFA/Resection für HCC pts. mit BCLC A/B
Yao 2015 [152]	retrospektiv	606	LRT + LT	LT	OS, DFS	Downstaging in eine Kategorie T2 erzeugt vergleichbare Post-LT-OS/DFS zu Patienten, die bereits initial in der Kategorie T2 waren

► **Tab. 13** Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC < 3 cm.

Autor		Design	Patienten (n)	Overall Survival		
				1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Nishikawa 2011 [262]	Rx	retrospektiv	69	100	81,4	75,6
	RFA		162	95,4	79,6	63,1
Wang 2012 [466]	Rx	retrospektiv	208	96,1	87,8	77,2
	RFA		254	91,6	73,5	57,4
Feng 2012 [253]	Rx	RCT	84	96	87,6	74,8
	RFA		84	93,1	83,1	67,2
Peng 2012 [467]	Rx	retrospektiv	74	90,5	70,9	62,1
	RFA		71	98,5	87,7	71,9
Hasegawa 2013 [468]	Rx	retrospektiv	5364		85,3	
	RFA		5548		81,0	
Fang 2014 [469]	Rx	RCT	60		77,5	
	RFA		60		82,5	
Miura 2015 [470]	Rx	retrospektiv	871		66	
	RFA		871		52	
Zhang 2016 [471]	Rx	Metaanalyse	1480	kein signifikanter Unterschied im OS zwischen der MWA-Gruppe und der Resektionsgruppe		
	MWA					
Zhang 2017 [472]	Rx	retrospektiv	73	95,2	71,4	38,1
	MWA			96,7	53,3	43,3
Liu 2016 [473]	Rx	retrospektiv	79		97	
	RFA		79		83	
Takayasu 2018 [474]	Rx	retrospektiv	176		94	70
	RFA		491		90	75
Uhlig 2019 [263]	Rx	Register	10 085			39,4
	RFA		8211			37,3

► **Tab. 14** Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu 3 HCC-Herde mit maximal 3 cm.

Autor		Design	Patienten (n)	Tumor D (cm)	Overall Survival		
					1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Nishikawa 2011 [262]	Rx	retrospektiv	69	2,68 ± 0,49	100	81,4	75,6
	RFA		162	1,99 ± 0,62	95,4	79,6	63,1
Hung 2011 [475]	Rx	retrospektiv	229	2,88 ± 1,06	97,3	88,2	79,3
	RFA		190	2,37 ± 0,92	96,6	77,3	67,4
Wang 2012 [466]	Rx	retrospektiv	208	early stage	96,1	87,8	77,2
	RFA		254		91,6	73,5	57,4
Feng 2012 [253]	Rx	RCT	84	2,6 ± 0,8	96	87,6	74,8
	RFA		84	2,4 ± 0,6	93,1	83,1	67,2
Hasegawa 2013 [468]	Rx	retrospektiv	5364	1–3		85,3	
	RFA		5548	< 3		81,0	

► **Tab. 14** (Fortsetzung)

Autor		Design	Patienten (n)	Tumor D (cm)	Overall Survival		
					1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Fang 2014 [469]	Rx	RCT	60	1–3		77,5	
	RFA		60	≤ 3 cm		82,5	
Miura 2015 [470]	Rx	retrospektiv	871	single		66	54
	RFA		871	< 3		52	37
Zhang 2017 [472]	Rx	retrospektiv	73	small	95,2	71,4	38,1
	MWA				96,7	53,3	43,3

► **Tab. 15** HCC ≤ 5cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation.

Autor		Design	Patienten (n)	Tumor D (cm)	Overall Survival		
					1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Ogihara 2005 [476]	Rx	retrospektiv	47	7,4 ± 5,2	75	65	31
	RFA		40	4,6 ± 2,9	78	58	39
Lu 2006 [477]	Rx	RCT	54	Miland	91,3	86,4	n. a.
	RFA		51		93,5	87,1	n. a.
Lupo 2007 [478]	Rx	retrospektiv	42	4 (3–5)	91	57	43
	RFA		60	3,65 (3–5)	96	53	32
Abu-Hilal 2008 [479]	Rx	retrospektiv	34	3,8 (1,3–5,0)	91	n. a.	56
	RFA		34	3 (2–5)	83	n. a.	57

► **Tab. 16** TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5 cm bis < 7 cm.

Autor		Design	Patienten (n)	Tumor D (cm)	Overall Survival		
					1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Tashiro 2011 [480]	Rx	retrospektiv	199	2,1 ± 0,63	95,6	90,9	76
	RFA + TACE		87 (69 TACE)	1,8 ± 0,52	97,6	81,4	71
Kim 2013 [481]	Rx	prospektiv	47	3,66 ± 0,76	95,7	84,3	
	TACE + RFA		37	3,46 ± 0,75	97,3	78,4	
Tang 2016 [482]	RFA	retrospektiv	49	5,54 ± 1,41		20,9	
	TACE		43	5,78 ± 1,35		22,5	
	TACE + RFA		40	5,35 ± 1,10		42,5	
Liu 2016 [277]	Rx	RCT	100	3 (0,6–5)	97,0	83,7	61,9
	RFA + TACE		100	2,8 (0,6–5)	96,0	67,2	45,7

► **Tab. 16** (Fortsetzung)

Autor		Design	Patienten (n)	Tumor D (cm)	Overall Survival		
					1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Bholee 2017 [483]	Rx	retrospektiv	782	3 ± 1,1	94,6	75,1	55,3
	RFA & TACE		74	2,9 ± 1,1	91,2	64,4	47,7
Pan 2017 [484]	Rx	retrospektiv	214	Up-to-7-Kriterien	96,1	86,4	46,2
	TACE + RFA		206		96,1	76,7	41,3
Zhang 2018 [485]	TACE	retrospektiv	100	≤ 5 Herde ≤ 7 cm	77,5	42,1	21
	TACE + MWA		50		93,1	79	67,7
Endo 2018 [278]	TACE	Propensity Score	103	≤ 7 Herde ≤ 5 cm	92,7	55,7	33,3
	TACE+RFA				97,4	70,4	60,4

► **Tab. 17** Prospektive randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC).

	Llovet et al. 2002 [284]	Lo et al. 2002 [282]
Patienten rekrutiert	903 (1996–2000)	387 (1996–1997)
Patienten eingeschlossen	112 (12 %)	80 (21 %)
Patienten ausgeschlossen	791 (88 %)	307 (79 %)
Ausschlussgründe		
kurative Behandlung	34 %	28 %
lokales Tumorstadium	22 %	2 %
Stadium Leberzirrhose	5 %	10 %
Gefäßinfiltration und extrahepatische Metastasen	11 %	20 %
andere	16 %	19 %
Behandlungsarten		
TACE	40 (Dx,L,GF)1)	40 (Cis,L,GF)2)
TAE	37 (GF)	–
supportive Therapie	35	40
Patienten- und Tumorcharakteristiken		
Alter (a)	61–66	53–69
Tumordiameter	4,0–5,8 cm	4,0–14,0 cm
medianer Tumordiameter	4,9 cm	7,0 cm
Anteil multinoduläres HCC	65 %	58 %
Okuda-Stadium I/II	68 %/32 %	48 %/52 %
Child-Pugh-Stadium A/B	78 %/22 %	n. a.
lokale Ansprechrate (CR+PR nach WHO)		
TACE	35 %	39 %
TAE	43 %	–
supportive Therapie	0 %	6 %
Überlebensraten 1a/2a/3a (%)		

► **Tab. 17** (Fortsetzung)

	Llovet et al. 2002 [284]	Lo et al. 2002 [282]
TACE	82*/63*/29*	57*/31*/26*
TAE	75/50/29	–
supportive Therapie	63*/27*/17*	32*/11*3*
Signifikanz (*)	p = 0,009	p = 0,009
Überlebenszeit	mittlere	mediane
TACE	28,7 Mo.	14 Mo. **
TAE	25,3 Mo.	–
supportive Therapie	17,9 Mo.	6 Mo. **

Bedeutung der Patientenselektion. TAE = Embolisation ohne i. a. Chemotherapie; Dx = Doxorubicin; Lip = Lipiodol; GF = Gelfoam.

1) 25–75 mg Doxorubicin/m²; 10 ml Lipiodol, Gelfoam

2) 1–30 mg Cisplatin, 1–30 ml Lipiodol (1 mg Cisplatin in 1 ml NaCl+ 1:1 Lipiodol), Gelfoam; *Signifikanz wie angegeben, ** aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet.

► **Tab. 18** Vergleichsstudien konventionelle TACE und supportive Therapie.

Autor	Methode	Pat.	OR (%)	1a-ÜR (%)	2a-ÜR (%)
Lin 1988 [486]	TAE	21	62	42	25
	TAE+ 5FU i. v.	21	48	20	20
	5FU i. v.	21	10	13	13
Pelletier 1990 [487]	cTACE*	21	33	24	n.r.
	BSC	21	0	33	n.r.
GETCH 1995 [488]	cTACE	50	16	62	38
	BSC	46	5	43	26
Bruix 1998 [489]	TAE**	40	55	70	49
	BSC	40	0	72	50
Pelletier 1998 [490]	cTACE	37	24	51	24
	Tamoxifen	36	6	55	26
Lo 2002 [282]	TACE	40	27	57 (p = 0,002)	31 (p = 0,002)
	BSC	39	3	32	11
Llovet 2002 [284]	TAE	37	43	75	50
	cTACE	40	35	82 (p = 0,009)	63 (p = 0,009)
	BSC	35	0	63	27
Stefanini 1995 [491]	cTACE	69	n.r.	73	44
	TAC	31	n.r.	42	0
	BSC	64	n.r.	16	8
Bronowicki 1994 [492]	cTACE	127	n.r.	64 (p < 0,00 001)	38 (p < 0,00 001)
	BSC	127	n.r.	18	6

(1–7 RCTs, 8 und 9 Matched-Pair-Analysen). cTACE = konventionelle TACE; TAE = transarterielle Embolisation; TAC = transarterielle Chemotherapie; BSC = best supportive care; OR = objective response (CR+PR) nach WHO; 1a/2a-ÜR = 1-/2-jahres-Überlebensraten.

* Verwendung von Gelfoam-Puder.

** Verwendung von Gelfoam und Coils.

► **Tab. 19** Ergebnisse konventioneller TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen.

Autor	Lokalisation	Pat.	mGÜ (Mo)	30d-M
Kim 2009 [493]	lobäre und segmentale Venen	202	5–10*	0,5 %
Herber 2007 [494]	Vena portae	22	16	n. a.
Chung 2011 [495]	Vena portae	83	3–7*	n. a.
Georgiades 2005 [496]	Vena portae und lobäre Venen	32	10	0 %
Okazaki 1991 [497]	Vena portae	59	3,8	5,6 %
	lobäre Venen	56	4,0	8,0 %
	segmentale Venen	48	4,3	6,5 %

mGÜ = mittleres Gesamtüberleben; 30d-M = 30-Tages-Mortalität; n. a. = nicht angegeben.

* nur Patienten im Stadium Child A und B.

► **Tab. 20** Ergebnisse prospektiv randomisierter Vergleichsstudien konventionelle TACE und DE-TACE bei HCC.

Autor	TACE	Pat.	Child-Pugh A/B/C (%)	Überlebensdaten	OR (%)	NW
Lammer 2010 [283]	cTACE	93	82/18/0	n. a.	44*	PES 26 %
	DE-TACE	108	83/17/0	n. a.	52*	SAE 30 % PES 25 % SAE 24 %
Sacco 2011 [498]	cTACE	34	74/26/0	2a ÜR 84 %	100**	PES 56 %
	DE-TACE	33	88/12/0	2a ÜR 87 %	100**	PES 64 %
Malenstein 2011 [499]	cTACE	14	100/0/0	n. a.	0**	PES 100 %
	DE-TACE	16	88/12/0	n. a.	0**	PES 75 %
Golfieri 2014 [285]	cTACE	88	88/12/0	mÜL 28 Mo.	52**	PES (Schmerz) 72 %
	DE-TACE	89	84/16/0	mÜL 29 Mo.	55**	PES (Schmerz) 25 %

mf = Anteil multifokaler Tumoren; TD = Tumordiameter; OR = objective response (= CR+PR); Dx = Doxorubicin; Lip = Lipiodol; PVA = Polyvinylalkohol-Partikel; GF = Gelfoam; PES = Postembolisationssyndrom; SAE = serious adverse event; ÜR = Überlebensrate; mÜL = mediane Überlebenszeit; SAP1 = super absorbable particles; Ep = Epirubicin.

* OR nach EASL, ** OR nach mRECIST

► **Tab. 21** Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DEB-TACE bei HCC.

Autor	TACE	Pat.	Methode	Child A/B/C (%)	OR (%)	NW	mediane Überlebenszeit
Dhanasekaran 2010 [500]	cTACE DE-TACE	26 45	Dx,Cis,MMC,Lip, PVA 300–700 µm	42/42/15 49/24/27	n. a. n. a.	kein Unterschied	114 d 403 d
Puchol 2011 [501]	cTACE DE-TACE	25 47	Dx,Lip,PVA 100–500 µm	88/12/0	44* 55*	36 % Schmerz 8 % Schmerz	709 d 672 d
Wiggermann 2011 [502]	cTACE	22	Cis,Lip,PVA	100/0/0	23*	PES 16 % (mK 2 %)	414 d
	DE-TACE	22	300–500 µm	100/0/0	23*	PES 22 % (mK 13 %)	651 d (p = 0,01)
Song 2012 [503]	cTACE	69	Dx,Cis,Lip,GF, PVA	90/10/0	49**	PES 21 %	25 Mo.
	DE-TACE	60	100–500 µm	93/7/0	82** p = 0,001	PES 22 %	32 Mo. (p = 0,05)

► **Tab. 21** (Fortsetzung)

Autor	TACE	Pat.	Methode	Child A/B/C (%)	OR (%)	NW	mediane Überlebenszeit
Vericat 2015 [504]	cTACE DE-TACE	30 30	Cis,Lip 100–500 µm	63/37/0 47/53/0	n. a. n. a.	PES 87 % Tox. 54 % PES 37 % Tox. 31 %	30 Mo. 31 Mo.
Kloeckner 2015 [505]	cTACE DE-TACE	174 76	MMC,Lip 100–500 µm	59/37/4 67/29/4	n. a. n. a.	n. a.	409 d 369 d
Facciorusso 2016 [506]	cTACE DE-TACE	104 145	Dx,Lip,GF-Puder 100–300	89/11/0 89/11/0	85* 75* (p = 0,04)	hep. Tox. 7 % hep. Tox. 12 % (p = 0,02)	39 Mo. 32 Mo. (p = 0,01)
Baur 2016 [507]	cTACE DE-TACE	18 14	Dx,Lip,PVA 300–500	59/30/11 79/21/0	n. a. n. a.	PES 31 % (Schmerz) PES 71 % (Schmerz)	11 Mo. 9 Mo.

Tox = Toxizität Grad 2–4; mK = Major-Komplikationen; Dx = Doxorubicin; Cis = Cisplatin; MMC = Mitomycin C; Lip = Lipiodol; PVA = Polyvinylalkohol-Partikel; GF = Gelfoam.

* OR nach EASL.

** OR nach mRECIST.

► **Tab. 22** Metaanalysen zum Vergleich konventioneller TACE und DE-TACE bei HCC.

Autor	Studien (RCTs)	Pat. (n)	CR+PR	Overall Survival
Gao 2013 [508]	7 (3)	693	1,4	n. a.
Huang 2014 [509]	7 (2)	700	1,9	0,7 (3a)
Zhou X 2014 [510]*	9 (5)	830	1,4	0,7
Zou JH 2016 [511]*	9 (3)	866	1,2	0,6
Facciorusso 2016 [512]*	12 (4)	1449	1,2	0,6 (3a)

Angabe der Odds Ratios für Gesamtüberleben zugunsten der DE-TACE. Subanalysen der Daten von RCTs zeigten keine Unterschiede (*).

► **Tab. 23** Literaturübersicht zur TARE.

Autor	Studiendesign	Anzahl Pat. (n)	Patienten mit PVT n (%)	Median Time to Progression*		Median Overall Survival	
				Monate	95 %-KI	Monate	95 %-KI
Salem 2010 [302]	prospektiv	291	Child-Pugh A: 12	5,6	2,3–7,6	10,4	7,2–16,6
			Child-Pugh B: 20	5,9	4,2–7,9	5,6	4,5–6,7
Mazzaferro 2013 [301]	prospektiv	52	Child-Pugh A: 54	6	6–12	16	11–21
			Child-Pugh B: 13	NC	NC	6	5–12
Hilgard 2010 [298]	prospektiv	108	31	8,0	5,9–NC	10,0	6,0–NC
Kulik 2008 [300]	prospektiv	108	no PVT			10,0	7,1–13,7
			34			4,4	2,9–7,4

KI = confidence interval; CP = Child-Pugh; n = number; NC = not calculable or infinity; PVT = portal vein thrombosis.

* In patients for whom radiological response data was available.

6.2. Übersicht der gestrichenen Empfehlungen in Version 2.0

► **Tab. 24** Gestrichene Empfehlungen in Version 2.0.

Version 1.0	Begründung für die fehlende erneute Aufnahme in Version 2.01
3.6. Konsensbasiertes Statement Alkoholkonsum verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.	Statement wurde im Hintergrundtext beschrieben.
3.10. Evidenzbasiertes Statement Durch Gewichtsreduktion kann die Progression einer nichtalkoholischen Fettleberhepatitis verhindert werden.	Kein Statement mehr in Version 2.01. Es wird in der Empfehlung nur allgemein auf Grunderkrankungen (hier das metabolische Syndrom) eingegangen, die behandelt werden sollen. Im Hintergrundtext wird dies näher ausgeführt.
3.11. Evidenzbasiertes Statement Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert.	Keine erneute Aufnahme der Negativ-Aussage, keine erneute Suche erfolgt.
3.46. Evidenzbasierte Empfehlung Die perkutane Ethanol-Injektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCC genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenzablation (RFA) geeignet sind.	Wird im Hintergrundtext erläutert. Die Empfehlungen umfassen die Positiv-Empfehlungen der Therapie.
3.49 Evidenzbasierte Empfehlung Die Therapie einer chronischen HCV- oder HBV-Infektion nach Lebertransplantation und HCC sollte nach den gültigen Therapieempfehlungen der S3-Leitlinien der DGVS für diese Infektionen unabhängig von der Transplantationsindikation evaluiert und durchgeführt werden.	Verweis auf die Leitlinie zur Lebertransplantation.
3.52. Evidenzbasierte Empfehlung Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.	
3.62. Konsensbasierte Empfehlung Eine alleinige transarterielle Embolisierung kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.	In eine Empfehlung zur transarteriellen Chemoembolisierung umgewandelt.
3.63. Konsensbasierte Empfehlung Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.	
3.69. Evidenzbasierte Empfehlung Außer Sorafenib sollte eine Systemtherapie mit Einzelsubstanzen, eine Kombinationschemotherapie, eine intraarterielle Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.	Geänderte Datenlage.
3.74. Konsensbasierte Empfehlung Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumorthérapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.	
3.78 Konsensbasierte Empfehlung Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, sodass keine spezifischen Aussagen möglich sind. HCC-Patienten sollten deshalb entsprechend den allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten betreut werden, und HCC-Patienten mit Leberzirrhose sollten analog zu Zirrhose-Patienten ohne HCC behandelt werden.	Verweis auf die S3-Querschnittsleitlinie „Psychoonkologie“ sowie die S3-Querschnittsleitlinie „Palliativmedizin“.
3.79. Konsensbasierte Empfehlung Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCC empfohlen, um postoperative Komplikationen – insbesondere Infektionen – zu minimieren.	
3.82. Konsensbasierte Empfehlung Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder therapiebedingten Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.	
3.86. Konsensbasierte Empfehlung Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden.	
3.87. Konsensbasierte Empfehlung Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.	
3.88. Konsensbasierte Empfehlung Angemessene professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll verfügbar sein.	

7. Abbildungsverzeichnis

▶ Abb. 1 Diagnostikalgorithmus des HCC	e75
▶ Abb. 2 Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose	e95
▶ Abb. 3 Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2	e96
▶ Abb. 4 Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen	e99

8. Tabellenverzeichnis

▶ Tab. 1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	e62
▶ Tab. 2 Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	e63
▶ Tab. 3 Beteiligte Experten	e63
▶ Tab. 4 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	e66
▶ Tab. 5 Schema der Empfehlungsgraduierung	e67
▶ Tab. 6 Konsensstärke	e67
▶ Tab. 7 HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD	e71
▶ Tab. 8 Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation	e80
▶ Tab. 9 Definitionen	e81
▶ Tab. 10 Qualitätsindikatoren	e107
▶ Tab. 11 Literaturübersicht Bridging-Therapie	e108
▶ Tab. 12 Übersicht über die Literatur zum Downstaging	e109
▶ Tab. 13 Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC < 3 cm	e110
▶ Tab. 14 Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu 3 HCC-Herde mit maximal 3 cm	e110
▶ Tab. 15 HCC ≤ 5 cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation	e111
▶ Tab. 16 TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5 cm bis < 7 cm	e111
▶ Tab. 17 Prospektiv randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC)	e112
▶ Tab. 18 Vergleichsstudien konventionelle TACE und supportive Therapie	e113
▶ Tab. 19 Ergebnisse konventionelle TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen.	e114
▶ Tab. 20 Ergebnisse prospektiv randomisierter Vergleichsstudien konventionelle TACE und DE-TACE bei HCC.	e114
▶ Tab. 21 Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DEB-TACE bei HCC.	e114
▶ Tab. 22 Metaanalysen zum Vergleich konventionelle TACE und DE-TACE bei HCC.	e115
▶ Tab. 23 Literaturübersicht zur TARE	e115
▶ Tab. 24 Gestrichene Empfehlungen in Version 2.0	e116

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Available from: 2011 <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [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] <http://gco.iarc.fr>
- [5] <http://krebsdaten.de>
- [6] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236
- [7] Sangiovanni A et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–1310
- [8] Ioannou GN et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 938–945, 945.e1–e4
- [9] Kanwal F et al. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology* 2020; 71: 44–55
- [10] Kanwal F et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1828–1837.e2
- [11] EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402
- [12] Frenette CT et al. A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3: 302–310
- [13] Cucchetti A et al. Cost-effectiveness of liver cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 961–972
- [14] 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
- [15] 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
- [16] Papatheodoridis GV et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348–356
- [17] Yuen MF et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 80–88
- [18] Yang HI et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12: 568–574
- [19] Wong VW et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1660–1665
- [20] Yip TC et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; 72: 847–854
- [21] Marrero JA et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723–750

- [22] Mittal S et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 124–131.e1
- [23] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–264
- [24] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264–1281.e4
- [25] Roeb E et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 668–723
- [26] Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 508–517
- [27] Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–854
- [28] Tanwar S et al. Biomarkers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Comparison of 10 Biomarkers Using 2 Different Assays for Hyaluronic Acid. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 268–277
- [29] Kanwal F et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996–1005.e1
- [30] Masuzaki R et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954–1961
- [31] El-Serag HB et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64: 130–137
- [32] 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
- [33] Omata M et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 317–370
- [34] Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018; 68: 326–334
- [35] Simeone JC et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 679–688
- [36] Fujiwara N et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018; 68: 526–549
- [37] Gellert-Kristensen H et al. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology* 2020; 72: 845–856
- [38] Lissing M et al. Primary liver cancer in acute hepatic porphyria: a national cohort study. *Journal of Hepatology* 2020; 73: S63
- [39] Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl. 1): S63–S70
- [40] de Fost M et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 53–58
- [41] Bartlett DC et al. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 745–752
- [42] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36: 1239–1251
- [43] Papatheodoridis GV et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62: 956–967
- [44] Poon D et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111–1118
- [45] Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855–1859
- [46] Indolfi G et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 466–476
- [47] 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: 293–300
- [48] 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
- [49] 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
- [50] 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
- [51] Saab S et al. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34: 495–504
- [52] Bhurwal A et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2020; 29: 421–428
- [53] Kennedy OJ et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013739
- [54] Filippini T et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: Cd005004
- [55] Singh S et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (12): 1573–1584.e1–e2; quiz e88–e89
- [56] Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int* 2018; 38: 2018–2027
- [57] Cunha V et al. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. *Ann Hepatol* 2020; 19: 232–237
- [58] Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1348–1352
- [59] Inzucchi SE et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama* 2014; 312: 2668–2675
- [60] Zhang X et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60: 2008–2016
- [61] Vandenbulcke H et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* 2016; 65: 543–551
- [62] Ascha MS et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972–1978
- [63] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–181
- [64] Wang ZY et al. Antiviral therapy improves post-operative survival outcomes in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma of less than 3 cm – A retrospective cohort study. *Am J Surg* 2020; 219: 717–725
- [65] Jang JW et al. Association of Prophylactic Anti-Hepatitis B Virus Therapy With Improved Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Therapy. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 546–555

- [66] Yang Y et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. *Liver Int* 2015; 35: 2147–2154
- [67] Cabibbo G et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2019; 71: 265–273
- [68] Dang H et al. Cure With Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Is Associated With Increased Survival in Patients With Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma From Both East and West. *Hepatology* 2020; 71: 1910–1922
- [69] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–422
- [70] Trevisani F et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2448–2457; quiz 2458
- [71] Trevisani F et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2448–2457; quiz 2458
- [72] Pocha C et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 303–312
- [73] 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
- [74] 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
- [75] 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
- [76] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001624
- [77] Loomba R et al. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 158: 1822–1830
- [78] Petrick JL et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1494–1505
- [79] Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020; 69: 1343–1352
- [80] Singh S et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643–654.e1–e9; quiz e39–e40
- [81] Sterling RK et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317–1325
- [82] Taylor RS et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1611–1625.e12
- [83] Rockey DC et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017–1044
- [84] Silva MA et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1592–1596
- [85] Müllhaupt B et al. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl* 2011; 17 (Suppl. 2): S14–S25
- [86] Fuks D et al. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014; 610: 589–593
- [87] Paradis VFM, Park YN, Schirmacher P. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2019: 215–264
- [88] Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983–993
- [89] Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658–664
- [90] Burt AD et al. Data set for the reporting of intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology* 2018; 73: 369–385
- [91] Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462–503
- [92] Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 579–588
- [93] Di Tommaso L et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725–734
- [94] Di Tommaso L et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 50: 746–754
- [95] Lee YJ et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275: 97–109
- [96] Chen N et al. Added Value of a Gadoxetic Acid-enhanced Hepatocyte-phase Image to the LI-RADS System for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Magn Reson Med Sci* 2016; 15: 49–59
- [97] Granito A et al. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 355–363
- [98] 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
- [99] Inoue T et al. Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1036–1047
- [100] Maiwald B et al. Is 3-Tesla Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging superior to 64-slice contrast-enhanced CT for the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *PLoS One* 2014; 9: e111935
- [101] Park VY et al. Dynamic enhancement pattern of HCC smaller than 3 cm in diameter on gadoxetic acid-enhanced MRI: comparison with multiphasic MDCT. *Liver Int* 2014; 34: 1593–1602
- [102] Sun HY et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol* 2010; 45: 96–103
- [103] Tsurusaki M et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study. *J Gastroenterol* 2016; 51: 71–79
- [104] 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
- [105] Di Martino M et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 887–896

- [106] Castilla-Lievre MA et al. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 852–859
- [107] Chotipanich C et al. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 3569–3573
- [108] Hong G et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 852–859
- [109] Lin CY et al. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Vascular Invasion in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Clin Nucl Med* 2017; 42: e183–e187
- [110] 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
- [111] Giorgio A et al. Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 205–211
- [112] Schellhaas B et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1036–1044
- [113] Mitchell DG et al. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2015; 61: 1056–1065
- [114] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338
- [115] 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
- [116] Chevet 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
- [117] 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
- [118] 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
- [119] 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
- [120] Marrero JA et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707–716
- [121] 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
- [122] Vitale A et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc* 2009; 41: 1260–1263
- [123] 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
- [124] Sohn JH et al. Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 746–755.e4
- [125] Yang A et al. Comparison between liver resection and liver transplantation on outcomes in patients with solitary hepatocellular carcinoma meeting UNOS criteria: a population-based study of the SEER database. *Oncotarget* 2017; 8: 97428–97438
- [126] Krenzien F et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 840–848
- [127] Cherqui D et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250: 738–746
- [128] Eguchi S et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 552–557
- [129] Sapisochin G et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016; 64: 2077–2088
- [130] Mazzaferro V, Battiston C, Sposito C. Pro (With Caution): Extended oncologic indications in liver transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24: 98–103
- [131] Mazzaferro V et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699
- [132] Agopian VG et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg* 2017; 266: 525–535
- [133] Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* | . doi:10.3238/arztebl.2019.rili_baek_OrgaWIOvLeberTx2019092 2019
- [134] von Felden J, Villanueva A. Role of Molecular Biomarkers in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2020; 26: 823–831
- [135] Yao FY et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403
- [136] Mazzaferro V et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43
- [137] Sinha J et al. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019; 70: 1185–1196
- [138] Lai Q et al. Identification of an Upper Limit of Tumor Burden for Downstaging in Candidates with Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: A West-East Collaborative Effort. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 452
- [139] Mehta N et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 955–964
- [140] Otto G et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 12: 1260–1267
- [141] Di Sandro S et al. Proposal of Prognostic Survival Models before and after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Potentially Transplantable Patients. *J Am Coll Surg* 2018; 226: 1147–1159
- [142] Ferrer-Fàbrega J et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 2016; 63: 839–849
- [143] Scatton O et al. Early and resectable HCC: Definition and validation of a subgroup of patients who could avoid liver transplantation. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1007–1015

- [144] de Haas RJ et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2018; 67: 204–215
- [145] Bhangu P et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg* 2016; 264: 155–163
- [146] Pichlmayr R. Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant Proc* 1988; 20 (Suppl. 1): 478–482
- [147] Roayaie S et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 534–540
- [148] Shetty K et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004; 10: 911–918
- [149] Lee HW et al. Patient Selection by Tumor Markers in Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2018; 24: 1243–1251
- [150] Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013; 19: 634–645
- [151] Vibert E et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010; 10: 129–137
- [152] Yao FY et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968–1977
- [153] Hameed B et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014; 20: 945–951
- [154] Heimbach JK et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358–380
- [155] Mehta N et al. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Post-transplant Outcomes. *Hepatology* 2019; 69: 1193–1205
- [156] EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433–485
- [157] Martin P et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59: 1144–1165
- [158] Adani GL et al. Elderly versus young liver transplant recipients: patient and graft survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 1293–1294
- [159] Cross TJ et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007; 13: 1382–1388
- [160] Grąt M et al. Short and long-term outcomes after primary liver transplantation in elderly patients. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 581–588
- [161] Aduen JF et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 973–978
- [162] Lipshutz GS et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg* 2007; 142: 775–781; discussion 781–784
- [163] Oezcelik A et al. Living Donor Liver Transplantation in Patients 70 Years or Older. *Transplantation* 2015; 99: 1436–1440
- [164] Taner CB et al. Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years. *Hepatol Int* 2012; 6: 403–407
- [165] 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
- [166] Kulik L et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 381–400
- [167] 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
- [168] Clavien PA et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11–e22
- [169] Beal EW et al. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival. *Front Oncol* 2016; 6: 143
- [170] Cascales-Campos P et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It? *Transplant Proc* 2018; 50: 591–594
- [171] Finkenstedt A et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int* 2016; 36: 688–695
- [172] Györi GP et al. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg* 2017; 49: 236–243
- [173] Jianyong L et al. Preoperative adjuvant transarterial chemoembolization cannot improve the long term outcome of radical therapies for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 41624
- [174] Nicolini D et al. Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3690–3701
- [175] Gabr A et al. Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol* 2017; 93: 100–106
- [176] Lai Q et al. The Intention-to-Treat Effect of Bridging Treatments in the Setting of Milan Criteria-In Patients Waiting for Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2019; 25: 1023–1033
- [177] Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of Bridging Local-Regional Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Survival after Orthotopic Liver Transplantation. *Radiology* 2017; 282: 869–879
- [178] Millonig G et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 272–279
- [179] Cucchetti A et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011; 17: 1344–1354
- [180] Lai Q et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 1108–1118
- [181] Kim DJ et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transplant* 2014; 14: 1383–1390
- [182] Riaz A et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Jama* 2010; 303: 1062–1069
- [183] O'Connor JK et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 949–954
- [184] Facciuto ME et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* 2012; 105: 692–698

- [185] Sapisochin G et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017; 67: 92–99
- [186] 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
- [187] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015; 21: 1142–1152
- [188] Chapman WC et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg* 2017; 224: 610–621
- [189] Graziadei I et al. Indications for liver transplantation in adults: Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 679–690
- [190] Mazzaferro V et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128–139
- [191] Halazun KJ et al. Is it Time to Abandon the Milan Criteria?: Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. *Ann Surg* 2018; 268: 690–699
- [192] Hong SK et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Seoul National University. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 453–460
- [193] Kornberg A, Schernhammer M, Friess H. (18)F-FDG-PET for Assessing Biological Viability and Prognosis in Liver Transplant Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 224–234
- [194] Assalino M et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion – a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int* 2020; 33: 567–575
- [195] Parik ND, Yopp A, Singal AG. Controversies in criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 182–188
- [196] Salem R et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 151: 1155–1163.e2
- [197] Ettorre GM et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg* 2017; 41: 241–249
- [198] Schwacha-Eipper B et al. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation. *Hepatology* 2020; 72: 1488–1490
- [199] Golse N et al. Liver Transplantation After Neoadjuvant Sorafenib Therapy: Preliminary Experience and Literature Review. *Exp Clin Transplant* 2018; 16: 227–236
- [200] Hoffmann K et al. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients – a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 392
- [201] Berenguer M et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020; 104: 1143–1149
- [202] Verna EC et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant* 2020; 20: 333–347
- [203] Vivarelli M et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11: 497–503
- [204] Vivarelli M et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 857–628
- [205] Rodríguez-Perálvarez M et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193–1199
- [206] Decaens T et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7319–7325
- [207] Tan PS et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 470–480
- [208] Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29: 168–174
- [209] Tarantino G et al. Oncological Impact of M-Tor Inhibitor Immunosuppressive Therapy after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Review of the Literature. *Front Pharmacol* 2016; 7: 387
- [210] Teperman L et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013; 19: 675–689
- [211] De Simone P et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009; 15: 1262–1269
- [212] Fischer L et al. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015; 99: 1455–1462
- [213] Geissler EK et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016; 100: 116–125
- [214] Trevisani F et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 341–347
- [215] Paradis V et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851–859
- [216] Piscaglia F et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63: 827–838
- [217] Ertle J et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436–2443
- [218] Zhou Y et al. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 236–242
- [219] Faber W et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery* 2013; 153: 510–517
- [220] Cauchy F et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013; 100: 113–121
- [221] Dasari BV et al. Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 383–390
- [222] Ju M, Yopp AC. The Utility of Anatomical Liver Resection in Hepatocellular Carcinoma: Associated with Improved Outcomes or Lack of Supportive Evidence? *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1441
- [223] Moris D et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 927–938
- [224] Arnaoutakis DJ et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 147–154
- [225] Lang H et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 27–36

- [226] Bège T et al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case European series. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 619–625
- [227] Teegen EM et al. Adrenal Metastasis of Hepatocellular Carcinoma in Patients following Liver Resection or Liver Transplantation: Experience from a Tertiary Referral Center. *Int J Surg Oncol* 2018; 2018: 4195076
- [228] Wang YY et al. Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2018; 118: 440–445
- [229] Rubin TM et al. Kinetic validation of the LiMAx test during 10 000 intravenous (13)C-methacetin breath tests. *J Breath Res* 2017; 12: 016005
- [230] Stockmann M et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009; 250: 119–125
- [231] Huang Z et al. Prognostic value of liver stiffness measurement for the liver-related surgical outcomes of patients under hepatic resection: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190512
- [232] Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714–726
- [233] Roayaie S et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; 62: 440–451
- [234] Ishizawa T et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908–1916
- [235] Torzilli G et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929–937
- [236] Koh YX et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: A critical appraisal of the evidence. *World J Hepatol* 2018; 10: 433–447
- [237] Zaydfudim VM et al. Liver Resection and Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria. *Ann Surg* 2016; 264: 650–658
- [238] Tsilimigras DI et al. Recurrence Patterns and Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Criteria. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 2321–2331
- [239] Pang TC, Lam VW. Surgical management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 245–252
- [240] Feng X et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 667–674
- [241] Wakabayashi G et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619–629
- [242] Cherqui D, Soubrane O. Laparoscopic Liver Resection: An Ongoing Revolution. *Ann Surg* 2017; 265: 864–865
- [243] Andreou A et al. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. *Surg Oncol* 2018; 27: 751–758
- [244] Haber PK et al. Laparoscopic liver surgery in cirrhosis – Addressing lesions in posterosuperior segments. *Surg Oncol* 2019; 28: 140–144
- [245] Levi Sandri GB et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma located in unfavorable segments: a propensity score-matched analysis from the I Go MILS (Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery) Registry. *Surg Endosc* 2019; 33: 1451–1458
- [246] Felli E et al. Salvage liver transplantation after laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter experience. *Updates Surg* 2015; 67: 215–222
- [247] 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
- [248] Lee JH et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 1383–1391.e6
- [249] Mazzaferro V et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543–1554
- [250] Samuel M et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: Cd001199
- [251] Takayama T et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802–807
- [252] 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
- [253] 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
- [254] 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
- [255] 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
- [256] 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
- [257] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60
- [258] Wahab MA et al. Predictors of recurrence in hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma after hepatic resection: a retrospective cohort study. *Eurasian J Med* 2014; 46: 36–41
- [259] Ramacciato G et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 898–903
- [260] 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
- [261] 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
- [262] Nishikawa H et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 143
- [263] Uhlir J et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol* 2019; 29: 2679–2689
- [264] Salmi A et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis. *J Ultrasound* 2009; 12: 118–124
- [265] Mohanty S et al. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2016; 113: 175–180
- [266] Yamauchi R et al. Hepatocellular Carcinoma Arising in a Non-cirrhotic Liver with Secondary Hemochromatosis. *Intern Med* 2019; 58: 661–665

- [267] Livraghi T et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655–661
- [268] Lencioni RA et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235–240
- [269] Lin SM et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714–1723
- [270] Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430
- [271] Shiina S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–130
- [272] Brunello F et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727–735
- [273] Lin SM et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151–1156
- [274] Shiina S et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002; 62 (Suppl. 1): 64–68
- [275] Hara K et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology* 2019; 69: 2533–2545
- [276] 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
- [277] 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
- [278] 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
- [279] Fukutomi S et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma spread via the portal system by 3-dimensional mapping. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 1119–1125
- [280] Smolock AR et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 2497–2504
- [281] Bonomo G et al. Combined therapies for the treatment of technically unresectable liver malignancies: bland embolization and radiofrequency thermal ablation within the same session. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1372–1379
- [282] Lo CM et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171
- [283] 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
- [284] 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
- [285] Golfieri R et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255–264
- [286] Yamada R et al. Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC). *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 348–353
- [287] Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: Cd011313
- [288] 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
- [289] 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
- [290] 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
- [291] Kolligs FT et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015; 35: 1715–1721
- [292] Katsanos K et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0184597
- [293] Pitton MB et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 352–360
- [294] Lobo L et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 1580–1588
- [295] Salem R et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1358–1365.e1
- [296] Sangro B et al. Radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1721–1730
- [297] Johnson GE et al. Yttrium-90 Radioembolization as a Salvage Treatment following Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1123–1129
- [298] Hilgard P et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741–1749
- [299] Sangro B et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54: 868–878
- [300] Kulik LM et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71–81
- [301] Mazzaferro V et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57: 1826–1837
- [302] Salem R et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52–64
- [303] Rim CH et al. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2018; 129: 112–122

- [304] Vogel A et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4): iv238–iv255
- [305] 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019; 13: 227–299
- [306] Feng M et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 40–47
- [307] Kim JW et al. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 445–451
- [308] Moon DH, Wang AZ, Tepper JE. A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiother Oncol* 2018; 126: 527–533
- [309] Takeda A et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016; 122: 2041–2049
- [310] Lasley FD et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e443–e449
- [311] Scorsetti M et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1301–1309
- [312] Bujold A et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631–1639
- [313] Méndez Romero A et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831–837
- [314] Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2019; 131: 135–144
- [315] Lee J et al. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol* 2020; 145: 63–70
- [316] Rajyaguru DJ et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2018; 36 (6): 600–608
- [317] Wahl DR et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (5): 452–459
- [318] Sapir E et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100 (1): 122–130
- [319] Mohnike K et al. Radioablation by Image-Guided (HDR) Brachytherapy and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 239–249
- [320] Colletini F et al. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 405–412
- [321] Mohnike K et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 172–179
- [322] Fukumitsu N et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 831–836
- [323] Bush DA et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477–482
- [324] Kim TH et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 34–45
- [325] Hong TS et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 460–468
- [326] Nakayama H et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 992–995
- [327] Nakayama H et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009; 115: 5499–5506
- [328] Mizumoto M et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 462–467
- [329] Sugahara S et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 460–466
- [330] Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 101–110
- [331] Santillan C et al. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 75–81
- [332] Takahashi S et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology* 2007; 72 (Suppl. 1): 98–103
- [333] Guglielmi A et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597–604
- [334] Yoon JH et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MR imaging versus four-phase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 348–356
- [335] Vauthey JN et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 289–299
- [336] Schima W et al. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7: S28–S36
- [337] Frieser M et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 148–153
- [338] Schacherer D et al. Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009; 27: 109–113
- [339] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 48: 848–857
- [340] Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 11–17
- [341] Tsai MC et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 605–612
- [342] Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1312–1314

- [343] Vincenzi B et al. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0133488
- [344] Finn RS et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–1905
- [345] 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
- [346] Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390
- [347] 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
- [348] 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. *The Lancet* 2017; 389: 56–66
- [349] Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63
- [350] 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
- [351] Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390
- [352] 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. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 282–296
- [353] Cainap C et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172–179
- [354] Johnson PJ et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517–3524
- [355] Zhu AX et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559–566
- [356] Cheng AL et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067–4075
- [357] 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
- [358] Reig M et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013; 58: 2023–2031
- [359] El-Khoueiry AB et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492–2502
- [360] Zhu AX et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952
- [361] Finn RS et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 193–202
- [362] 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
- [363] Ganten TM et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5720–5728
- [364] 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
- [365] 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
- [366] 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
- [367] Kambhampati S et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: Safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* 2019; 125: 3234–3241
- [368] 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
- [369] 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. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1624–1636
- [370] 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
- [371] Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD011313
- [372] 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
- [373] 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
- [374] 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
- [375] 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017; 2: 565–575
- [376] Ricke J et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019; 71: 1164–1174
- [377] Kudo M et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020; 69: 1492–1501
- [378] Kudo M et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver version 5 (RECICL 2019 revised version). *Hepatol Res* 2019; 49: 981–989
- [379] Kudo M et al. TACTICS: Final overall survival (OS) data from a randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39 (Suppl. 3): 270

- [380] Bruix J et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16: 1344–1354
- [381] Katzenstein HM et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2789–2797
- [382] Czauderna P et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2798–2804
- [383] Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2017; 4: 15–21
- [384] Schmid I et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 539–544
- [385] Schütte K et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr* 2015; 34: 1122–1127
- [386] Huang TH et al. Malnutrition associated with an increased risk of post-operative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 1150–1155
- [387] Arends J et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36: 11–48
- [388] Ciuni R et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. *Updates Surg* 2011; 63: 249–252
- [389] Cederholm T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 207–217
- [390] Fujiwara N et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 63: 131–140
- [391] Badran H et al. Baseline Sarcopenia is Associated with Lack of Response to Therapy, Liver Decompensation and High Mortality in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 3285–3290
- [392] Kim N et al. Incorporating sarcopenia and inflammation with radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma treated with nivolumab. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 70: 1593–1603
- [393] Mardian Y et al. Sarcopenia and intramuscular fat deposition are associated with poor survival in Indonesian patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 229
- [394] Voron T et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2015; 261: 1173–1183
- [395] Plauth M et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485–521
- [396] Haun MW et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011129
- [397] Adler K et al. [Integration of palliative care into intensive care: Systematic review]. *Anaesthesist* 2017; 66: 660–666
- [398] Dalgaard KM et al. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care* 2014; 12: 495–513
- [399] Davis MP et al. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med* 2015; 4: 99–121
- [400] Gaertner J et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357: j2925
- [401] Hui D et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist* 2015; 20: 77–83
- [402] Hui D et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist* 2016; 21: 895–901
- [403] Tassinari D et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials* 2016; 11: 63–71
- [404] Hamano J et al. Surprise Questions for Survival Prediction in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Oncologist* 2015; 20: 839–844
- [405] Moroni M et al. The “surprise” question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med* 2014; 28: 959–964
- [406] Murray S, Boyd K. Using the “surprise question” can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. *Palliat Med* 2011; 25: 382
- [407] Moss AH et al. Prognostic significance of the “surprise” question in cancer patients. *J Palliat Med* 2010; 13: 837–840
- [408] European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236
- [409] Kremer AE et al. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163–2182
- [410] Stander S et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus – Update – Kurzversion. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 860–873
- [411] Stander S et al. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 456–463
- [412] Bachs L et al. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 1: 574–576
- [413] Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 488–493
- [414] Terg R et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37: 717–722
- [415] Bergasa NV et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992; 102: 544–549
- [416] Mayo MJ et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674
- [417] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691–695
- [418] Talwalkar JA et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 297–302
- [419] Zapata R et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548–554
- [420] Lemyze M et al. Aerobic capacity in patients with chronic liver disease: Very modest effect of liver transplantation. *Presse Med* 2010; 39: e174–e181
- [421] Epstein SK et al. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 418–424
- [422] van Ginneken BT et al. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. *Eur J Appl Physiol* 2007; 100: 345–353
- [423] van den Berg-Emons R et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 928–933
- [424] van Ginneken BT et al. Effects of a rehabilitation programme on daily functioning, participation, health-related quality of life, anxiety and depression in liver transplant recipients. *Disabil Rehabil* 2010; 32: 2107–2112
- [425] Schwibbe G. [Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1991; 30: 55–62

- [426] Gärtner U et al. [Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients. Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation]. *Med Klin (Munich)* 1996; 91: 501–508
- [427] Fan SY et al. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: the mediation effects of illness perceptions and coping. *Psychooncology* 2013; 22: 1353–1360
- [428] Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 559–564.e1–e10
- [429] Qiao CX et al. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2689–2694
- [430] Steel JL et al. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2397–2405
- [431] Lee HH et al. Impact of preoperative anxiety and depression on quality of life before and after resection of hepatocellular carcinoma. *J Affect Disord* 2019; 246: 361–367
- [432] Huang TW, Lin CC. The mediating effects of depression on sleep disturbance and fatigue: symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2009; 32: 398–403
- [433] Ahn MH et al. Suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. *Psychooncology* 2015; 24: 601–607
- [434] Chiu CC et al. Health-Related Quality of Life before and after Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19: 65–72
- [435] Shun SC et al. Quality of life and its associated factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving one course of transarterial chemoembolization treatment: a longitudinal study. *Oncologist* 2012; 17: 732–739
- [436] Shun SC et al. The Role of Age in Change in Unmet Supportive Care Needs in Hepatocellular Carcinoma Patients During Transition From Hospital to Home. *Cancer Nurs* 2017; 40: 245–254
- [437] Wang ZX et al. Psychological intervention reduces postembolization pain during hepatic arterial chemoembolization therapy: a complementary approach to drug analgesia. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 931–935
- [438] Sanson-Fisher R et al. The unmet supportive care needs of patients with cancer. *Supportive Care Review Group. Cancer* 2000; 88: 226–237
- [439] Kleeberg UR et al. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 303–310
- [440] Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 2004; 363: 312–319
- [441] Ong LM et al. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns* 2000; 41: 145–156
- [442] de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 345–350
- [443] Fukui S et al. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer* 2008; 113: 1462–1470
- [444] Razavi D et al. How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3141–3149
- [445] Lienard A et al. Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology* 2008; 17: 488–496
- [446] Edwards A, Elwyn G. Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision. *Health Expect* 2006; 9: 307–320
- [447] Butow P et al. Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context? *Patient Educ Couns* 2010; 78: 261–268
- [448] Gordon EJ et al. Are informed consent forms for organ transplantation and donation too difficult to read? *Clin Transplant* 2012; 26: 275–283
- [449] Volk ML et al. Patient decision making about organ quality in liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17: 1387–1393
- [450] Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients' expectations and success criteria for liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17: 1309–1317
- [451] Butow PN, Tattersall MH, Goldstein D. Communication with cancer patients in culturally diverse societies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 809: 317–329
- [452] Dowsett SM et al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology* 2000; 90: 147–156
- [453] Epstein RM. Making communication research matter: what do patients notice, what do patients want, and what do patients need? *Patient Educ Couns* 2006; 60: 272–278
- [454] Zachariae R et al. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003; 88: 658–665
- [455] Strasser F et al. Impact of physician sitting versus standing during inpatient oncology consultations: patients' preference and perception of compassion and duration. A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 489–497
- [456] Fogarty LA et al. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999; 17: 371–379
- [457] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodendokument für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1. 2017. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
- [458] Ashoori N et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion* 2012; 86: 338–348
- [459] Boteon A et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant* 2018; 32: e13255
- [460] Habibollahi P et al. Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 323–329
- [461] Lu DS et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130–1137
- [462] Nicolini A et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–332
- [463] Sandow T et al. Bridging Hepatocellular Carcinoma to Transplant: Transarterial Chemoembolization Response, Tumor Biology, and Recurrence after Transplantation in a 12-Year Transplant Cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 995–1003
- [464] Tan CHN et al. Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 27–35
- [465] Werner JD et al. Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization Improves Survival After Liver Transplant in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant* 2019; 17: 638–643
- [466] Wang JH et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 412–418

- [467] Peng ZW et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012; 262: 1022–1033
- [468] Hasegawa K et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724–729
- [469] Fang Y et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 193–200
- [470] Miura JT et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: a population-based analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 896–901
- [471] Zhang M et al. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 4829–4839
- [472] Zhang QB et al. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 255–262
- [473] Liu PH et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg* 2016; 263: 538–545
- [474] Takayasu K et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int* 2018; 38: 484–493
- [475] Hung HH et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 79–86
- [476] Ogihara M, Wong LL, Machi J. Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 214–221
- [477] Lü MD et al. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 801–805
- [478] Lupo L et al. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford)* 2007; 9: 429–434
- [479] Abu-Hilal M et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1521–1526
- [480] Tashiro H et al. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol* 2011; 104: 3–9
- [481] Kim JW et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection. *Korean J Radiol* 2013; 14: 626–635
- [482] Tang C et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3754
- [483] Bholee AK et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a retrospective case-control study. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 844–852
- [484] Pan T et al. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-matched Study. *J Cancer* 2017; 8: 3506–3513
- [485] Zhang R et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 219–224
- [486] Lin DY et al. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453–456
- [487] Pelletier G et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181–184
- [488] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256–1261
- [489] Bruix J et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–1583
- [490] Pelletier G et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998; 29: 129–134
- [491] Stefanini GF et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995; 75: 2427–2434
- [492] Bronowicki JP et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16–24
- [493] Kim JH et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1291–1298
- [494] Herber S et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1156–1165
- [495] Chung GE et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627–634
- [496] Georgiades CS et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1653–1659
- [497] Okazaki M et al. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol* 1991; 36: 535–539
- [498] Sacco R et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545–1552
- [499] van Malenstein H et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011; 34: 368–376
- [500] Dhanasekaran R et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010; 101: 476–480
- [501] Ferrer Puchol MD et al. [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia* 2011; 53: 246–253
- [502] Wiggermann P et al. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit* 2011; 17: Cr189–Cr195
- [503] Song MJ et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 1244–1250
- [504] Megías Vericat JE et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs. *Radiologia* 2015; 57: 496–504

- [505] Kloeckner R et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 465
- [506] Facciorusso A et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 645–653
- [507] Baur J et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Med* 2016; 8: 69–74
- [508] Gao S et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 813–820
- [509] Huang K et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 920–925
- [510] Zhou X et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3892–3903
- [511] Zou JH et al. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2016; 17: 510–517
- [512] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 571–577