Leitlinienprogramm Onkologie

Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Version 1.0 – Mai 2013

AWMF-Registernummer: 032/053OL

Leitlinie (Langversion)

DKG KREBSGESELLSCHAFT · Deutsche Krebshilfe HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN. · AWMF

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie 4

1.1. Herausgeber 4

1.2. Federführende Fachgesellschaft 4

1.3. Finanzierung der Leitlinie 4

1.4. Kontakt 4

1.5. Zitierweise 4

1.6. Besonderer Hinweis 5

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 6

1.8. Autoren dieser Leitlinie 7

1.8.1. Patientenbeteiligung 11

1.8.2. Methodische Begleitung 11

2. Einführung 12

2.1. Geltungsbereich und Zweck 12

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung 12

2.1.2. Adressaten 16

2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie 16

2.1.4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 16

2.2. Grundlagen der Methodik 17

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford 17

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung 19

2.2.3. Statements 21

2.2.4. Good Clinical Practice (GCP) 21

2.2.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 21

2.3. Verwendete Abkürzungen 22

3. Konsentierte und abgestimmte Empfehlungen 26

3.1. Risikofaktoren und Epidemiologie 26

3.2. Prävention 29

3.2.1. Primärprävention 29

3.2.2. Sekundärprävention 31

3.3. Früherkennung ... 35

3.4. Diagnostik ... 40
3.4.1. Biopsie und Histopathologie ... 40
3.4.2. Bildgebende Verfahren ... 44
3.4.3. Laborparameter ... 54
3.4.4. Diagnosealgorithmus ... 55
3.4.5. Staging und Klassifikation ... 59

3.5. Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren ... 60
3.5.1. HCC-Patienten ohne Leberzirrhose ... 61
3.5.2. Patienten mit Leberzirrhose und einem HCC ... 63
3.5.3. Transarterielle Verfahren ... 91
3.5.4. Strahlentherapie ... 99

3.6. Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren ... 102
3.6.1. Patientenselektion für eine systemische Therapie ... 102
3.6.2. Andere Verfahren und Chemotherapie ... 109
3.6.3. Andere Substanzen ... 109
3.6.4. Indikation für eine Zweitlinientherapie ... 111
3.6.5. Sonderfall nicht-zirrhotische Leber ... 111

3.7. Supportivtherapien ... 113
3.7.1. Ernährung ... 113
3.7.2. Palliativtherapie ... 115
3.7.3. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie ... 116
3.7.4. Psychoonkologie ... 120

4. Qualitätsindikatoren ... 125

5. Tabellenverzeichnis ... 131

6. Abbildungsverzeichnis ... 131

7. Literaturverzeichnis ... 132

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für 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, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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 des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. 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. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Autoren dieser Leitlinie

Greten T.F., Malek N.P., Schmidt S., Arends J., Bartenstein P., Bechstein W., Bernatik T., Bitzer M., Chavan A., Dollinger M., Domagk D., Drognitz O., Düx M., Farkas S., Folprecht G., Galle P., Geißler M., Gerken G., Habermehl D., Helmberger T., Herfarth K., Hoffmann R.-T., Holtmann M., Huppert P., Jakobs T., Keller M., Klempnauer J., Kolligs F., Körber J., Lang H., Lehner F., Lordick F., Lubienski A., Manns M.P., Mahnken A., Möhler M., Mönch C., Neuhaus P., Niederau C., Ocker M., Otto G., Pereira P., Pott G., Riemer J., Ringe K., Ritterbusch U., Rummeny E., Schirmacher P., Schlitt H.J., Schlottmann K., Schmitz V., Schuler A., Schulze-Bergkamen H., Schweinitz von D., Seehofer D., Sitter H., Straßburg C.P., Stroszczynski C., Strobel D., Tannapfel A., Trojan J., van Thiel I., Vogel A., Wacker F., Wedemeyer H., Wege H., Weinmann A., Wittekind C. Wörmann B., Zech C.J.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe)	Mandatsträger (alphabetisch) Leitlinie
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Keller M.
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Geißler M., Greten T.F., Möhler M.
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO)	von Schweinitz D.
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Bokemeyer C., Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (CAO-V)	Bechstein W., Drognitz O.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGVC)	Klempnauer J., Seehofer D.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)	Lang H., Schlitt H.J.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Lordick F., Wörmann B., Folprecht G.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Malek N.P., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Pereira P.L.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P.
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	von Schweinitz D.
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Domagk D., Holtmann M.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Wittekind C.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe)	Mandatsträger (alphabetisch) Leitlinie
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Habermehl D., Herfarth K.
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler A.
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Geißler M., Greten T.F.
Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie (DRG)	Helmberger T., Huppert P.

Außerdem wurde folgende Fachgesellschaft für den Leitlinienprozess angeschrieben:
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Tabelle 2: Expertengruppe Qualitätsindikatoren

Name	Institution / Stadt
Dr. Simone Wesselmann, MBA	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
Dr. Markus Follmann, MPH MSc	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Marburg
Dr. Anita Jagota	Tumorzentrum Berlin e.V.
PD Dr. Stefan Farkas	Universitätsklinikum Regensburg (AG 3 Chirurgie)
Prof. Dr. Michael Geißler	Klinikum Esslingen (AG 4 Systemtherapie)
Prof. Dr. Guido Gerken	Universitätsklinikum Essen (Externer Beirat)
Prof. Dr. Tim Greten	NIH-NCI, Bethesda, USA (AG 3)
Prof. Dr. Peter Huppert	Klinikum Darmstadt (AG 3 Ttransarterielle Verfahren)
Prof. Dr. Frank Kolligs	Klinikum der Universität München-Großhadern (AG 1)
Prof. Dr. Nisar Malek	Universitätsklinikum Tübingen (AG 4 Systemtherapie)

Name	Institution / Stadt
Prof. Dr. Philippe L. Pereira	SLK Kliniken Heilbronn (AG 3 Ablation)
Prof. Dr. Christian Stroszczynski	Universitätsklinikum Regensburg, (AG 3 Transarterielle Verfahren)
Ingo van Thiel	Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
Prof. Dr. Arndt Vogel	Medizinische Hochschule Hannover (AG 4 Systemtherapie)
PD Dr. Henning Wege	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Externer Beirat)

Tabelle 3: Weitere beteiligte Organisationen

Weitere beteiligte Organisationen	Name
Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Kopp I., Nothacker M.,
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Schäfer C.
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Dathe K., Lynen Jansen P.
Deutsche Krebsgesellschaft – Leitlinienprogramm Onkologie	Follmann M., Wesselmann S.
Deutsche Leberhilfe e.V.	Van Thiel I.
Deutsche Leberstiftung	Wiebner B.
Konferenz Onkologische Krankenpflege (KOK)	Ritterbusch U.
Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Riemer J., Trowe E., vom Baur H.

Tabelle 4: Experten in beratender Funktion

Name	Klinik
Prof. Dr. Wolfgang Fleig	Medizinischer Vorstand, Universitätsklinikum Leipzig
Prof. Dr. Peter R. Galle	Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der JGU Mainz
Prof. Dr. Guido Gerken	Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe	Direktor des Instituts für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Michael P. Manns	Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Peter Neuhaus	Direktor der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Campus Virchow Klinikum, Charité Berlin
Prof. Dr. Gerd Otto	Direktor der Klinik für Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der JGU Mainz
Prof. Dr. Ernst J. Rummeny	Direktor des Instituts für Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Name	Klinik
PD Dr. Henning Wege	I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Tabelle 5: Koordinatoren der Arbeitsgruppen

AG	Name	Koordinatoren (alphabetisch)
1	Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen / Prävention	Schuler A., Trojan J., Wedemeyer H.
2	Diagnostik und Klassifikation	Dollinger M., Helmberger T., Schirmacher P.
3a	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren (Resektion, Transplantation)	Farkas S., Schlitt H.J., Strassburg C.P.
3b	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren (Ablation)	Pereira P.
3c	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren (Transarterielle Verfahren)	Huppert P.
4	Systemische Verfahren bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren	Geißler M., Vogel A.
5	Supportivtherapie	Domagk D., Keller M., Körber J.

Koordination für Planung und Durchführung über DGVS
Prof. Dr. med. T.F. Greten
Prof. Dr. med. N.P. Malek
Dr. med. Sebastian Schmidt
Petra Huber

1.8.1. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von fünf Patientenvertretern erstellt.

Herr van Thiel wurde von der Deutschen Leberhilfe e.V., Frau Riemer, Herr Trowe und Frau vom Baur von der Selbsthilfegruppe Lebertransplantierte Deutschland e.V. und Frau Bianka Wiebner von der Deutschen Leberstiftung benannt. Die Patientenvertreter waren von Beginn an in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.8.2. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (DKG)

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Diagnose und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um die Diagnostik und Therapie des HCC zu verbessern, da die Diagnostik und Therapie des HCC ein äußerst diffiziles Vorgehen erfordert.

Es ist die Aufgabe der Leitlinie, dem Patienten (mit Verdacht auf HCC oder nachgewiesenem HCC) angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung 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 Therapie bieten. Mit den erklärenden Hintergrundtexten ist es auch nicht-spezialisierten, mitbehandelnden Kollegen möglich, den Patienten über das Vorgehen der Spezialisten, Nebenwirkungen und Ergebnisse gut zu beraten

Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit HCC gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Fragen, zu denen in dieser Leitlinie insbesondere Stellung genommen wird, sind im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 6: Schlüsselfragen

	Schlüsselfragen
1	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?
2	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der HCC-Entstehung durch eine prophylaktische Maßnahme zu reduzieren und bei wem soll diese durchgeführt werden mit dem Ziel, die Entstehung von HCC zu vermindern?
3	Gibt es eine therapeutische Maßnahme zur Verminderung des HCC-Risikos?
4	Gibt es eine therapeutische Maßnahme, um das Voranschreiten einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis zu verhindern und damit ggf. das HCC-Risiko zu vermindern?
5	Gibt es eine therapeutische Maßnahme zur Verminderung des HCC-Risikos bei Patienten mit einem Diabetes mellitus?
6	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?
7	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?
8	Wie müssen OP-Präparate histopathologisch beurteilt werden?
9	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und zur Beurteilung eines Resektats?
10	Anhand welcher Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?
11	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?
12	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?
13	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?
14	Welches der bestehenden Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?
15	Welches Therapieverfahren wird bei Patienten ohne Leberzirrhose und potentiell resektablem Tumor durchgeführt?
16	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll?
17	Welches Therapieverfahren wird bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC, die nicht transplantiert werden können, durchgeführt? a) bei Patienten mit 1-3 Tumoren < 3cm b) bei Patienten mit 1-3 Tumoren 3-5 cm c) bei Patienten mit Tumoren > 5 cm

	Schlüsselfragen
18	Wie soll die Ablation durchgeführt werden?
19	Wie soll die Bridgingtherapie durchgeführt werden?
20	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)? a) Therapie der chronischen HCV- und HBV-Infektion b) Systemische Therapie c) Immunsuppression nach Transplantation
21	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden? a) nach Ablation b) nach Resektion c) nach Transplantation
22	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert?
23	Wie soll die TACE durchgeführt werden?
24	Gibt es gesicherte Unterschiede in der Wirksamkeit von TACE und alleiniger transarterieller Embolisation?
25	Welche Erfolgskontrolle ist nach TACE erforderlich und zu welchem Zeitpunkt?
26	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?
27	Welcher Patient (Stadium und Zirrhosegrad) soll mit einer systemischen medikamentösen Tumortherapie behandelt werden?
28	Wie lange soll die Therapie durchgeführt werden?
29	Gibt es spezielle klinische Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität von Sorafenib?
30	Was ist bei Progress unter 1st line Therapie zu machen bzw. Indikation für eine Zweitlinientherapie?
31	Chemotherapie des HCCs in nicht zirrhotischer Leber?
32	Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Therapie des HCCs?
33	Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Prognose bei HCC?
34	Beeinflussen Ernährungstherapien die HCC-Prognose?

	Schlüsselfragen
35	Wie lässt sich der Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung des HCC-Patienten behandeln?
36	Welche Bedeutung hat die Bewegungstherapie auf die Eindämmung der Nebenwirkungen von Chemotherapie?
37	Welche Bedeutung hat die Bewegungstherapie auf die Lebensqualität und Prognose?
38	Soll den Patienten eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden?
39	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung
40	Erfassung der Lebensqualität
41	Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen

2.1.2. Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärzte), die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom sowie diagnostiziertem HCC ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten sowie onkologisch tätige Pflegekräfte. 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. Es wird trotzdem empfohlen, Abweichungen von den Empfehlungen der Leitlinie zu begründen und festzuhalten.

2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wird sowohl online publiziert über die Homepages des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de), der AWMF (www.awmf.org), die Homepages der DGVS (www.dgvs.de), der Deutschen Leberstiftung (www.deutsche-leberstiftung.de/), der Deutschen Leberhilfe (http://www.leberhilfe.org/), der Deutschen Krebshilfe (http://www.krebshilfe.de/) und der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de/). Publiziert werden Langversion, Kurzversion und Patientenleitlinie. All diese Versionen werden auch als Druckversionen zur Verfügung stehen. Für die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser aktuellen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen entscheidend.

2.1.4. 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 das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Leitlininiensekretariat S3-Leitlinie HCC
Petra Huber/Dr. med. Sebastian Schmidt
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover, Tel: 0511/532-6763

schmidt.sebastian@mh-hannover.de
huber.petra@mh-hannover.de

2.2. Grundlagen der Methodik

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 7 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity of RCTs	SR (with homogeneity)of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity)of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level > 2 economic Studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80%	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control	Exploratory cohort study with good reference standards;	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	follow-up)	patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	CDR after derivation, or validated only on splitsample or databases		including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt. Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.7) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen sind entsprechend den Kategorien in

Tabelle 9 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 8), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

2.2.3. 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.

2.2.4. Good Clinical Practice (GCP)

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung der GCPs wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 8.

2.2.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor, die im Leitliniensekretariat vorliegen. Diese sind darüber hinaus in dem Leitlinienreport (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html) aufgeführt und können hier eingesehen werden. An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AASLD	American Association for the Study of the Liver
AFP	α-Fetoprotein
AHB	Anschlussheilbehandlung
ALT	Alanine Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
CC	Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CDR	Clinical Decision Rule
CE-US	Kontrastmittelsonographie
CE-CT	kontrastmittelgestützte Computertomographie
CE-MRT	kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
CI	Konfidenzintervall
CNI	Calcineurininhibitor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
DCP	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDG	Fluordesoxyglukose
FLC	Fibrolamelläres Karzinom
FLIP	Fatty Liver: Inhibition of Progression

Abkürzung	Erläuterung
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
GCP	Good Clinial Practice
Gy	Gray
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta
HE	Hämatoxylin-Eosin
HRQL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
IFNa	Interferon alfa
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankheit
KM	Kontrastmittel
LoE	Level of Evidence; Evidenzniveau
LTx	Lebertransplantation
MDR	Multi Drug Resistance
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MWA	Mikrowellenablation
n.a.	nicht angegeben
n.s.	nicht signifikant
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRS	Nutrition Risk Screening
OL	Leitlinienprogramm Onkologie

Abkürzung	Erläuterung
OS	Overall Survival
PAS	Periodic acid-Schiff (Perjodsäure Schiffsche Reagenz-Färbung)
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRO	Patient reported outcome
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
pTNM	pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
PZK	Patientenzentrierte Kommunikation
QALY	Quality-adjusted life year (qualitäts-adjustiertes Lebensjahr)
RCT	Randomised Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RNA	Ribonukleinsäure
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SIR	Sirolimus
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SR	Systematische Review
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TTP	Time to Progression
Tx	Transplantation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

Abkürzung	Erläuterung
z.B.	zum Beispiel

3. Konsentierte und abgestimmte Empfehlungen

3.1. Risikofaktoren und Epidemiologie

3.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs.
	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie, aber auch Patienten ohne Leberzirrhose, aber mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis gehören hierbei zur Hochrisikogruppe für die Entstehung eines HCCs [1]. Weltweit erkrankten im Jahre 2008 schätzungsweise 523.00 - 635.000 Menschen an einem HCC [2]. Damit ist das HCC global die fünfthäufigste Tumorerkrankung.

Bis zu 80% der globalen Erkrankungsfälle betreffen süd-ostasiatische 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 altersstandardisierte Inzidenz des HCC in Deutschland liegt derzeit bei 9,2-10,7/100.000 Einwohnern für Männer und bei 1,6-3,6/100.000 Einwohnern für Frauen [3]. Die häufigsten Risikofaktoren für ein HCC in Deutschland sind derzeit eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und Alkoholkonsum. In den letzten 20 Jahren hat die Inzidenz des HCC zeitverzögert zum Auftreten der chronischen HCV-Infektion deutlich zugenommen [4]. Weitere Gründe für die Steigerung der HCC-Inzidenz in westlichen Ländern sind die Zunahme einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms [5-8].

3.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Das Vorhandensein einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion erhöht das HCC-Risiko auch ohne Leberzirrhose.
	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

Hintergrund

Die HBV-Infektion ist auch ohne Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert [1]. Wichtigster Risikofaktor ist die Höhe der HBV-DNA im Serum, wobei HCCs vermehrt ab einem HBV-DNA Wert von mehr als 2.000 IU/ml in einer großen prospektiven asiatischen Studie identifiziert wurden [9]. Je höher die Viruslast war, desto häufiger wurden HCCs in dieser Studie beobachtet. Nicht-zirrhotische Patienten mit normalen Transaminasewerten entwickelten in 13,5% der Fälle ein HCC nach 13 Jahren bei einer Ausgangsviruslast von über 200.000 IU/ml [9]. HBsAg-positive asiatische Patienten mit niedriger HBV-DNA (<2.000 IU/ml) haben ein erhöhtes HCC-Risiko, wenn das quantitative HBsAg größer als 1.000 IU/ml ist [10]. Bei westlichen Patienten liegt das HCC-Risiko bei 0,1-0,4% pro Jahr [11-12]. Weitere HCC-Risikofaktoren bei HBsAg-positiven Patienten sind erhöhte Transaminasen, ein positives HBeAg, Infektionen mit dem HBV-Genotyp C, männliches Geschlecht, Alter > 40 Jahre sowie eine positive HCC-Familienanamnese [13]. Ein Risiko-Score (REACH-B) basierend auf Geschlecht, Alter, Serum-ALT-Werten, dem HBeAg-Status und der Höhe der HBV-DNA kann mit AUROC-Werten von 0,81 die 10-Jahres-Wahrscheinlickeit für das Auftreten eines HCC bei nicht-zirrhotischen HCC-Patienten vorhersagen [14]. Genomweite Assoziationsstudien haben einen Polymorphismus des KIF1B-Gen (rs17401966) auf Chromosom 1 identifiziert, der mit einem hohen Risiko für ein HCC bei HBsAg-positiven Patienten verbunden ist [15].

Die Hepatitis-C assoziierte Leberzirrhose ist ein weiterer Risikofaktor für die HCC-Entstehung [1]. Etwa 25% der HCCs weltweit können auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden [16]. Die Zunahme der HCC-Inzidenz in den westlichen Industrieländern ist wesentlich durch die HCV-Prävalenz bedingt [4, 17]. Bei amerikanischen Veteranen war ein Anstieg der HCC-Prävalenz zwischen 1996 und 2006 um das 20-fache beobachtet worden [18]. Liegt eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A vor, so beträgt die jährliche HCC-Inzidenz etwa 4% (1.4–5%) [19-22]. Das kumulative 5-Jahres-Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit HCV-assoziierter Leberzirrhose in Europa wurde mit etwa 17% angenommen [23]. Nicht-zirrhotische Patienten mit fortgeschrittener Fibrose haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines HCCs (ca. 0,8%/Jahr in der amerikanischen HALT-C-Studie; [20] s.o.). Genomweite Assoziationsstudien haben einen Polymorphismus auf Chromosom 6 im MICA-Gen (rs 2596542) identifiziert, der mit einem hohem Risiko für ein HCC bei anti-HCV-positiven Patienten verbunden ist [24], was eine besondere Bedeutung von NK-Zellen bei der Verhinderung von HCC-Entstehungen anzeigen könnte.

Patienten mit HBV-HCV-Koinfektion (HBsAg-positiv und anti-HCV-positiv) weisen ein nochmals gesteigertes HCC-Risiko auf, das im Vergleich zu der Monoinfektion etwa verdoppelt ist [25-26]. Patienten mit HDV-Infektion haben ebenfalls eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit, ein HCC zu entwickeln [27-28]. Allerdings scheint das Risiko nicht wesentlich höher als bei Patienten mit HBV-Monoinfektionen zu sein [29-30].

Die durch schädlichen Alkoholkonsum verursachte Leberzirrhose stellt einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs dar [1]. Daten für ein leicht erhöhtes HCC-Risiko bei schädlichem Alkoholkonsum ohne Leberzirrhose stammen aus Kohortenstudien, allerdings ist die direkte kanzerogene Wirkung von Alkohol unklar. Die Bedeutung von Alkohol als schädigender Kofaktor ist gesichert [23, 31]. Bis zu einem Drittel (4%-38%) der HCC-Erkrankungen lässt sich auf Alkoholkonsum zurückführen [23, 32-33]. Mit steigendem Alkoholkonsum steigt das Risiko einer Zirrhoseentstehung nicht linear an. Bei Männern bzw. Frauen wird das Zirrhoserisiko bei einem zehnjährigen Alkoholkonsum von >60-80 g/Tag bzw. >20 g/Tag auf 6%-41% geschätzt [34-35].

Die hereditäre Hämochromatose ist eine häufige genetisch determinierte Störung des Eisenstoffwechsels vorwiegend bei Nordeuropäern. Die systemische Eisenüberladung ist eine Systemerkrankung, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und damit eines HCCs bedingt [1]. Bei symptomatischen Hämochromatose-Patienten machen HCC und Leberzirrhose zusammen ca. 50% der tödlichen Komplikationen aus [36-38]. Beispielsweise entwickeln ca. 10% der homozygoten C282Y Träger (ca. 85%-90% der hereditären Hämochromatose) Organschäden durch eine Eisenüberladung. Pathophysiologisch kann die vornehmlich leberschädigende Wirkung über eine eisenabhängige oxidative Hepatozytenschädigung mit konsekutiver Aktivierung von Kupffer- und Sternzellen erklärt werden [39-40]. Deshalb sollte bei allen Patienten mit Lebererkrankungen differentialdiagnostisch an eine Hämochromatose gedacht werden [38].

3.3.	**Evidenzbasiertes Statement**
Level of Evidence **2b**	Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis haben auch ohne Zirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs.
	De Novo : [41] [42] [43]
	starker Konsens

Hintergrund

Die Zunahme der HCC-Inzidenz der letzten Jahre wird mit verursacht durch die Zunahme von Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom, vor allem in der Folge einer Adipositas. Beide Erkrankungen können als Folge zu einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), gekennzeichnet durch die Steatose des Lebergewebes, oder zu einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), gekennzeichnet durch zusätzliche entzündliche Veränderungen mit oder ohne Fibrose, führen. Eine Unterscheidung von NAFLD und NASH ist nur histologisch möglich. Nach aktuellen Schätzungen ist eine Fettleber mit bis zu 30% Prävalenz die häufigste Lebererkrankung in Europa mit einer um den Faktor 2 höheren Inzidenz bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms [44-45]. Bei extremer Adipositas (Body-Mass-Index > 35) ist das Risiko an einem HCC zu versterben bei Männern um den Faktor 4,52 und bei Frauen um den Faktor 1,68 erhöht [42]. Das Risiko einer Progression einer NAFLD zu einer Leberfibrose oder -zirrhose wird als gering angenommen. Bei einer NASH kann

es im Verlauf durch eine Insulinresistenz und entzündliche Veränderungen zur Fibroseprogression und zur Zirrhose kommen. Unklar ist, wie häufig eine NASH in einer Zirrhose mündet. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass die Inzidenz des HCCs auf dem Boden einer NASH deutlich zunimmt [7]. Bei Vorliegen einer NASH-Zirrhose liegt die jährliche HCC-Inzidenz bei 2,6% [43]. Ein HCC auf dem Boden einer NAFLD/NASH kann sich jedoch auch ohne Vorliegen einer Zirrhose entwickeln. In einer retrospektiven deutschen Kohortenstudie lag bei nur 42% dieser Patienten mit NAFLD/NASH-HCC eine Zirrhose vor [41]. Diese Daten bestätigten sich jüngst in der prospektiven europäischen FLIP-Kohortenstudie [46].

3.2. Prävention

3.2.1. Primärprävention

3.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Die Hepatitis-B-Impfung verhindert die HBV-Infektion und reduziert dadurch die HCC-Inzidenz insbesondere in den Endemiegebieten
	Leitlinienadaptation: [47]
	starker Konsens

3.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine Hepatitis-B-Impfung soll in Deutschland gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) durchgeführt werden.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [47]
	starker Konsens

Hintergrund

Die materno-fetale HBV-Transmission erfolgt intrauterin oder während der Geburt. Weltweit werden so ca. 35-50% der HBV-Erkrankungsfälle angenommen [48]. Das Risiko einer Übertragung von HBeAg positiven Müttern auf ihre Kinder liegt bei 70-90% [49-50]. Bei HBeAg negativen Müttern ist das Risiko niedriger [51]. Durch die Einführung von Vakzinierungsprogrammen wird das vertikale Transmissionsrisiko um 90% reduziert [52]. In Taiwan, aber auch in anderen südostasiatischen Ländern, wurde z.B. durch die Einführung eines HBV-Vakzinierungsprogramms die Rate von HBV-Neuinfektion bei Kindern von 86-96% auf 12-14% (HBeAg positive Mütter) bzw. 10-12% auf 3-4% (HBeAg negative Mütter) gesenkt [53]. Als Folge ist die HCC-Inzidenz, insbesondere bei männlichen Jugendlichen, deutlich rückläufig (Altersgruppe 6-14 Jahre; 0,7 Erkrankungsfälle/100.000 1981-1986; 0,57 Erkrankungsfälle/100.000 1986-1990; 0,36 Erkrankungsfälle/100.000 1990-1994) [54-55]. Daher ergibt sich in der

aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie der DGVS zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Infektion, dass Kinder und Jugendliche sowie Risikogruppen gegen Hepatitis B geimpft werden sollen [47]. Erläuterungen zu der Impfung und den Risikogruppen finden sich auf der Homepage der STIKO am Robert Koch-Institut (http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html).

3.6.	**Konsensbasiertes Statement**
GCP	Alkoholkonsum verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.
	Konsens

3.7.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Bei Lebererkrankungen jeglicher Ätiologie sollte eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden.
	Konsens

Hintergrund

Regelmäßiger Alkoholkonsum stellt einen wichtigen Kofaktor für die Entwicklung eines HCCs dar. Bei einer chronischen HCV-Infektion nimmt bei gleichzeitigem hohem Alkoholkonsum (>80 g/Tag) das HCC-Risiko drastisch zu. Bei Vorliegen eines Diabetes und hohem Alkoholkonsum erhöht sich das HCC-Risiko ebenfalls erheblich [32]. Selbst bei nur moderaten Alkoholkonsum (≤ 2 alkoholische Getränke/Tag oder 3-6 alkoholische Getränke am Wochenende) und Vorliegen einer NASH-Zirrhose steigt das HCC-Risiko um den Faktor 3,6 [43]. Eine Alkoholabstinenz sollte deshalb bei Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung eingehalten werden, der Krankheitsverlauf und das Überleben werden bei Abstinenz durch Reduktion der portalen Hypertonie und Hemmung einer weiteren Krankheitsprogression günstig beeinflusst [31]. Fortgesetzter Alkoholkonsum hingegen erhöht insbesondere das Risiko für Blutungskomplikationen der portalen Hypertonie und die Mortalität [31]. Ein fortgesetzter Alkoholkonsum schränkt die therapeutischen Möglichkeiten der HCC-Therapie ein, u.a. ist eine Listung zur orthotopen Lebertransplantation erst nach sechsmonatiger Alkoholhabstinenz möglich [31]. Die Prognose von Patienten mit einem HCC verursacht durch eine Alkohol-induzierte Leberzirrhose ist nach kurativer Resektion schlechter als z.B. die Prognose von Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer NAFLD [56].

3.2.2. Sekundärprävention

3.8.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Patienten mit chronischer HBV-, HBV/HDV- und HCV-Infektion sollen gemäß den aktuellen DGVS-S3-Leitlinien behandelt werden.
	starker Konsens

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen soll die zugrunde liegende Erkrankung, falls möglich, behandelt werden, um die Progression der Lebererkrankung zu verhindern.
	starker Konsens

Hintergrund

Die Behandlung chronischer Virusinfektionen der Leber ist in aktuellen deutschen DGVS-S3-Leitlinien definiert, die unter Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften und des Kompetenznetz Hepatitis erstellt wurden [47, 57] (http://www.dgvs.de/508.php). Darüber hinaus gibt es aktuelle Clinical Practice Guidelines der Europäischen Lebergesellschaft [58] (http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline) sowie Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft zum Studium von Lebererkrankungen (AASLD) sowohl für die Hepatitis B als auch für die Hepatitis C [58-59] (http://www.aasld.org/practiceguidelines/pages/default.aspx.).

Eine erfolgreiche antivirale Therapie bei Patienten mit Hepatitis B und Leberzirrhose verringert das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [60-61]. Dennoch kann auch bei kompletter Suppression der HBV-DNA ein HCC entstehen, was insbesondere bei Männern über 60 Jahre beobachtet worden ist [62-63]. Zur Therapie der Hepatitis B werden zum einen pegyliertes Interferon alfa-2a, zum anderen Hemmer der HBV-Polymerase empfohlen. Ziel der Therapie ist es, eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze zu erreichen. Langfristiges Ziel ist zudem eine Serokonversion von HBs-Antigen zu anti-HBs-Antikörpern. Bei der Auswahl der Medikamente zur Therapie der Hepatitis B ist zunächst zu prüfen, ob eine Alfa-Interferontherapie möglich und sinnvoll ist. Die Auswahl von Nukleos(t)id-Analoga sollte das Stadium der Lebererkrankung, die Höhe der HBV-Virämie sowie evtl. Vortherapien berücksichtigen. Liegt eine Leberzirrhose oder eine Viruslast von > 10^6 IU/ml vor, sollte primär eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere eingesetzt werden (Entecavir oder Tenofovir). Ein ausreichendes Therapieansprechen auf eine Nukleos(t)id-Analoga-Therapie besteht, wenn nach 6 Monaten eine Reduktion der HBV-DNA auf < 200 IU/ml und nach 12 Monaten eine negative HBV-DNA vorliegt. Bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenz muss die Therapie angepasst werden. Bei negativer HBV-DNA sollte die HBV-DNA im Langzeitverlauf mindestens alle 6 Monate kontrolliert werden. Eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga ist zunächst dauerhaft durchzuführen, eine Beendigung ist in

der Regel nur bei einer Minderheit der Patienten möglich und sollte ausschließlich nach den in den Leitlinien definierten Kriterien angewendet werden [47].
Bei der Hepatitis delta ist nach Eintritt eines zirrhotischen Leberumbaus das Risiko für eine Leberdekompensation und für ein HCC höher als bei der HBV-Monoinfektion [64]. Zur Therapie der Hepatitis delta ist der Einsatz von (PEG)-Interferon alfa zu prüfen. In einer randomisierten Studie konnte durch eine Therapie mit PEG-Interferon alfa-2a nach einer 12-monatigen Therapie bei 28% der Patienten eine dauerhafte Virussuppression erzielt werden [65]. Nach einer erfolglosen Interferontherapie der Hepatitis delta kann bei persistierender HBV-Replikation die Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga therapiert werden [47]. Es liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor, die belegen, dass eine erfolgreiche antivirale Therapie bei Patienten mit Hepatitis delta mit einem reduzierten Risiko für ein HCC assoziiert ist. Eine kleinere italienische Studie konnte ein verbessertes Langzeitüberleben bei Hepatitis delta-infizierten Patienten nachweisen, die mit einer hohen Dosis von rekombinantem Interferon alfa behandelt wurden [66].

Das Ziel der Therapie der chronischen HCV-Infektion ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut. Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C erfolgt mit einem pegylierten Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin [57]. Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach HCV-Genotyp, HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und virologischem Verlauf unter der Behandlung. Für die HCV-Genotyp 1-Infektion sind im Jahre 2011 die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir zugelassen worden, die als Teil einer Dreifachtherapie in Kombination mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin eingesetzt werden können [67-68]. Interferon alfa kann bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B/C) nicht eingesetzt werden [57]. Neue Interferon-freie Therapien werden für die chronische Hepatitis voraussichtlich in den Jahren 2014/15 verfügbar werden [68].

Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung sowie das Risiko eines HCCs vermindert werden. Patienten, die dauerhaft HCV-RNA negativ nach einer antiviralen Therapie sind, haben gegenüber Nonresponder-Patienten ein drei- bis fünffach erniedrigtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs [69-70]. Es ist zu beachten, dass trotz Ausheilung einer HCV-Infektion weiterhin ein HCC entstehen kann [69, 71]. Interferon alfa-Dauertherapien bei persistierender HCV-Virämie können die Entstehung von HCC in den ersten 3,5-5 Jahren nicht verhindern [21, 72]. In der amerikanischen HALT-C Studie betrug im Langzeitverlauf nach Beendigung einer 3,5-jährigen Therapie mit PEG-IFNa-2a die HCC-Inzidenz 7,8% nach 7 Jahren gegenüber 24,2% in der unbehandelten Kontrollgruppe [22].

Trotz Fehlens von randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose ist die Aderlasstherapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose als wirksame Behandlung zur Verhinderung eines weiteren Krankheitsprogresses und damit eines HCCs akzeptiert. Unter Beachtung eines ausreichenden Hämoglobin- und Hämatokritwertes liegt die Zielgröße des Serumferritins bei ca. 50 – 100 µg/l [38]. Darüber hinaus ist die Inzidenz eines HCCs bei Patienten mit einer primär biliären Zirrhose im Stadium 4 vergleichbar mit einer Hepatitis-C -Zirrhose. Bei einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel oder einer Autoimmunhepatitis kann die HCC-Inzidenz aufgrund der unspezifischen Daten in Kohortenstudien nicht eindeutig beziffert werden [1].

3.10.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3a**	Durch Gewichtsreduktion kann die Progression einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis verhindert werden.
	De Novo: [73]
	Konsens

Es erfolgte eine Abstufung des LoE der Arbeit von Musso et al. [73] von 2a auf 3a. Die Autoren haben sich ausführlich mit den Studien zur Gewichtsreduktion beschäftigt. Der Endpunkt dieser Studien war jedoch nicht die Zirrhoseentwicklung und daher auch nicht die HCC-Inzidenz.

3.11.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert.
	De Novo: [73] [74]
	Konsens

Hintergrund

Die Therapie der Wahl bei NAFLD/NASH ist bis heute die langfristige Gewichtsreduktion durch Diät, Sport, Integration von körperlicher Aktivität in den Alltag und Verhaltensmodifikationen. Alle Patienten mit NAFLD/NASH sollten über diese nicht-medikamentösen Therapien beraten werden. Eine Gewichtsreduktion resultiert in einer histologischen Verbesserung von NAFLD/NASH bis hin zur Normalisierung der Transaminasen [73]. Vermutlich wird hierdurch auch das HCC-Risiko gesenkt, entsprechende Daten aus interventionellen Studien sind bislang jedoch nicht verfügbar. Leider ist eine nachhaltige Gewichtsreduktion bei vielen Patienten nicht möglich. Ein realistischeres Ziel ist, wie von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlen, deshalb die Gewichtsreduktion von 5-10% vom Ausgangsgewicht [75]. Zusätzliche Therapieziele sind die Optimierung begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren, ggf. mit medikamentöser Behandlung mit Statinen, Antihypertensiva und Antidiabetika. Unter Therapie mit Statinen sollten regelmäßige Kontrollen der Leberwerte durchgeführt werden. Eine NAFLD/NASH ist keine Kontraindikation zur Therapie einer Dyslipidämie mit Statinen [76]

Bariatrische chirurgische Eingriffe, insbesondere die Magen-Bypass-Operation mit Roux-Y-Rekonstruktion, bei schwerer Adipositas und bestehender NASH führen zu einem deutlichen Gewichtsverlust mit Verbesserung der NAFLD und der NASH [77]. Bei vielen dieser Patienten wurde ebenfalls über eine Verbesserung der Fibrose berichtet. Letztlich beruht diese Evidenz jedoch auf retrospektiven und prospektiven Kohortenstudien [78]. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann deshalb keine allgemeingültige Empfehlung für Patienten mit schwerer Adipositas und NAFLD/NASH

abgeleitet werden, die Indikation muss individuell erwogen werden. Eine fortgeschrittene Zirrhose schließt diese Therapieoption aus.

Eine medikamentöse Therapie der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert. In den letzten Jahren wurde verschiedene Studien zu Insulin-Sensitizern wie Metformin und Glitazonen durchgeführt [44]. Zum 96-wöchigen Einsatz von Vitamin E (800 IU/Tag) oder Pioglitazon (30 mg/Tag) bei Patienten mit NASH ohne Diabetes wurde eine vielzitierte Placebo-kontrollierte Studie publiziert [79]. Der primäre Endpunkt, eine histologische Verbesserung eines NASH-Scores, wurde nur mit Vitamin E erreicht. Eine Verbesserung der Fibrose wurde weder mit Vitamin E noch mit Pioglitazon erreicht. In vielen anderen Kohorten-Studien zeigte sich zwar ein positiver Effekt auf die Transaminasen und die histologische Entzündungsaktivität der NASH, die Fibrose wurde jedoch ebenfalls nicht wesentlich beeinflusst. Ebenfalls kommt es häufig unter der Therapie mit einem Glitazon zu einer Gewichtszunahme sowie nach Absetzen zu einer erneuten Verschlechterung der NAFLD/NASH [80]. Die Therapie mit Metformin führt im Vergleich zur nicht-medikamentösen Intervention signifikant häufiger zur Normalisierung der Transaminasen und zur Verbesserung der Steatose in bildgebenden Verfahren, die Daten zur histologischen Verbesserung von Entzündung und Fibrose sind jedoch ebenfalls nicht konklusiv [74]. Bei Kindern oder Jugendlichen mit NASH scheint eine 96-wöchige Therapie weder mit Vitamin E noch mit Metformin einen nachhaltigen Effekt auf die Transaminasenerhöhung zu haben [81].

3.12.	**Evidenzbasiertes Statement**
Level of Evidence **3b**	Die Behandlung mit Metformin bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus reduziert das HCC-Risiko.
	De Novo : [82] [83] [84]
	Konsens

Hintergrund

Das Krebsrisiko bei Diabetikern ist erhöht. Aufgrund von experimentellen und klinischen Daten scheint eine Behandlung von Diabetikern mit Metformin das Krebsrisiko zu vermindern. Metformin verbessert die Insulinresistenz u.a. durch erhöhte Aufnahme von Glukose in den Skelettmuskel [85]. Drei Kohortenstudien, die in den letzten beiden Jahren veröffentlicht wurden, konnten alle eine reduzierte Inzidenz für ein HCC bei Diabetikern, die mit Metformin behandelt wurden, zeigen. In der ersten retrospektiven Arbeit aus Norditalien lag die Odds Ratio für die Entwicklung eines HCCs bei Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, bei 0,33 im Vergleich zu 3,06 bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden [83]. In einer prospektiven französischen Kohortenstudie bei Patienten mit HCV-Zirrhose und Diabetes mellitus wurde durch eine Metformin-Therapie das HCC-Risiko ebenfalls deutlich gesenkt (Hazard Ratio, 0,19). Dazu wurde die Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation oder ein Versterben aufgrund einer hepatischen Ursache ebenfalls deutlich gesenkt (Hazard Ratio 0,22) [82]. Die dritte Arbeit ist eine Auswertung der taiwanesischen Krankenversicherungsdatenbank bzgl. der HCC-Inzidenz bei neu diagnostizierten Diabetikern, die älter als 20 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose waren [84]. Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine Reduktion der HCC-Inzidenz um 51% bei

Patienten, die Metformin erhielten. Eine jüngst veröffentlichte Metanalyse bestätigte diese Daten ebenfalls [86].

3.3. Früherkennung

3.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation [1]
	starker Konsens

Hintergrund

Etwa 90% aller HCCs in den Ländern der westlichen Welt entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose. Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit chronischer Hepatitis-Infektion haben ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken und zu versterben. Wenn ein HCC erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wird, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei nur 0-10% [87]. Im Gegensatz dazu lassen sich bei Patienten mit einer HCC-Diagnose, die im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen gestellt wird, 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% erreichen [1]. Die Kosteneffektivität der HCC-Früherkennung bei Zirrhose-Patienten ist ab einer jährlichen Inzidenz von 1,5% gegeben [88-90]. Dabei differieren die Kosten, berechnet nach dem Markov Decision Model, in mehreren Arbeiten zwischen 26.100-74.000 US-Dollar/QALY. Da eine genaue Stratifizierung des HCC-Risikos nach der Ursache der Zirrhose schwierig ist und auch Faktoren wie Alter des Patienten und die Dauer der Lebererkrankung eine Rolle spielen [23, 91-92], wird empfohlen, regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen bei allen Patienten mit einer Zirrhose durchzuführen, sofern sie von einer frühen Diagnosestellung des Tumors profitieren würden. Da eine kompensierte Leberfunktion Voraussetzung für eine HCC-Therapie ist, profitieren Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child-Pugh C in der Regel nicht von einer HCC-Früherkennung. Eine Ausnahme gilt hier für Patienten, die auf eine Warteliste zur Lebertransplantation aufgenommen wurden oder aufgenommen werden können. Patienten mit chronischer Hepatitis B haben auch in Abwesenheit einer Zirrhose ein erhöhtes HCC-Risiko, das bei westlichen Patienten bei 0,1-0,4% pro Jahr liegt [11-12]. Kosten-Nutzen-Analysen analog zur Gruppe der Patienten mit Zirrhose liegen hier nicht vor. Zu beachten ist auch, dass eine erfolgreiche Therapie einer chronischen Hepatitis B das HCC-Risiko zwar senkt, aber nicht eliminiert [93]. Patienten mit chronischer Hepatitis C scheinen auch bereits bei fortgeschrittener Fibrose ein erhöhtes HCC-Risiko zu haben [20, 94]. In der aktuellen EASL-EORTC-Leitlinie wird deshalb eine Früherkennung ebenfalls empfohlen [95]. Zum Nutzen einer Früherkennung bei anderen chronischen Lebererkrankungen ohne Ausbildung einer Zirrhose sind keine Daten verfügbar, im klinischen Alltag wird bei diesen Patienten jedoch häufig eine nicht-strukturierte Früherkennung durchgeführt. Insbesondere bei Patienten mit NASH erscheint aufgrund der aktuellen Datenlage eine Früherkennung sinnvoll [39, 43].

3.14.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Früherkennung mittels Sonographie der Leber sollte als qualitätsgesicherte Untersuchung durchgeführt werden. (Geräteklasse DEGUM Stufe II, Ärzte DEGUM Stufe II, siehe Erläuterungen im Hintergrundtext)
	starker Konsens

Früherkennung als qualitätsgesicherte Untersuchung

Die Sonographie der Leber ist als Screeningverfahren für Risikogruppen hinsichtlich HCC gut geeignet. Das Verfahren ist effektiv, nicht invasiv und die kostengünstigste Schnittbildmethode [96-98] [99]. Der Ultraschall ist bekanntermaßen eine Untersucher- und geräteabhängige Methode [100]. Die besten Ergebnisse werden also von erfahrenen und gut qualifizierten Untersuchern mit guten bis sehr guten Geräten erzielt. Die Sonographie sollte idealerweise im Verlauf eines Patienten jeweils vom selben gut qualifizierten und erfahrenen Untersucher durchgeführt werden [95, 101]. Obwohl dieses Screening seit langem empfohlen wird, ergab eine Kohorten-Studie in den USA über einen Zeitraum von 18 Jahren bei 1.873 Patienten mit HCC und vorbekannter Zirrhose, dass nur 17% in den 3 Jahren vor Diagnosestellung eine regelmäßige Überwachung mit Ultraschall sowie AFP-Bestimmung und weitere 38% eine unregelmäßige Früherkennungsuntersuchung erhalten hatten [102]. Nur 48% wurden regelmäßig von Gastroenterologen/Hepatologen mit entsprechender Qualifikation gesehen, hatten damit aber eine deutlich höhere Sicherheit einer strukturierten Überwachung als diejenigen, die nur hausärztlich betreut wurden.

Die Abdomensonographie (B-Bild und Farbdoppler) ist in Deutschland flächendeckend mit guter Geräteausstattung und Untersucherqualifikation verfügbar. Genau diese beiden Parameter - Gerätequalität und Untersucherexpertise - sind aber auch entscheidend für die Sensitivität und Treffsicherheit sowie den negativen prädiktiven Vorhersagewert in der (Früh-) Diagnostik des HCC. Daher sind Qualitätssicherungsparameter auch in der Früherkennungsdiagnostik unerlässlich. Qualitätsgesicherter Ultraschall bezieht sich zum einen auf die Gerätequalität, Gerätetechnologie, Dokumentationsstandard und regelmäßige Konstanzprüfung der Schallsonden und des Ultraschallgerätes. In einer Studie zur regelmäßigen Gerätequalitätskontrolle (Intervall: 4x/Jahr) an der Mayo-Klinik über 4 Jahre wurden eine jährliche Fehler- bzw. Defektrate von 10,5% (Ultraschallgerät) bzw. 13,9% (Schallkopfdefekt) gefunden. Durch die regelmäßigen Überprüfungsintervalle sowie die Aufmerksamkeit der Untersuchers ließen sich über 98% aller Geräte-/Schallkopffehlfunktionen rechtzeitig entdecken [103]. 3 weitere Arbeiten aus Skandinavien zeigen, dass vor allem Schallkopfdefekte in bis zu knapp 40% auftreten können und eine regelmäßige Überprüfung (mindestens einmal jährlich) der Geräte und Schallsonden unerlässlich machen [104-106]. Hinsichtlich der verwendeten Kontrollphantome vor allem zur Schallsondenprüfung sind Defizite konventioneller Phantome möglich und müssen entsprechend beachtet werden [107]. In der aktuellen Ultraschallvereinbarung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (gültig ab 1. Januar 2009) sind solch regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur Geräteüberprüfung umgesetzt. Es sollte mit aktueller Gerätetechnologie und Dokumentationsstandard der Qualitätsstufe analog mindestens Geräteklasse DEGUM Stufe II untersucht werden (DEGUM Geräteliste: www.degum.de/). Einfachere und kostengünstige, auch portable Geräte haben gerade in der Diagnostik auch kleiner Läsionen Defizite [108-109].

Neben der B-Bild- sollte auch die Farbdoppler- und Spektraldopplersonographie im Gerät implementiert sein (Geräteliste Stufe II). Der Nachweis oder Ausschluss einer Pfortaderthrombose ist mittels B-Bild alleine nicht ausreichend sicher möglich, in der Früherkennungsdiagnostik aber essentiell. Eine Pfortaderthrombose bei einem Risikopatienten ist immer hochverdächtig auf das Vorliegen eines HCCs auch ohne direkten Nachweis eines soliden Herdbefundes. Der Nachweis einer arteriellen Vaskularisation eines Pfortaderthrombus beweist (Spezifität 100%) das Vorliegen eines HCCs [110], auch wenn im B-Bild Ultraschall keine Raumforderung nachgewiesen werden kann. Bei Nachweis eines Herdbefundes oder suspektem Befund ist eine kontrastgestützte Bildgebung erforderlich [1] (siehe auch 3.4.2.1. Darstellung eines HCCs in der bildgebenden Diagnostik). Dies kann mittels kontrastverstärkter Sonographie, CT und/oder MRT durchgeführt werden. Die Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren sind im klinischen Kontext vergleichbar und statistisch nicht signifikant verschieden [100, 111-113].

Zum anderen ist die Untersucherexpertise ein wesentlicher Parameter für die Qualität der Ultraschalldiagnostik. Daher sind Untersuchererfahrung, eine entsprechende Anzahl regelmäßig durchgeführter Untersuchungen auch höheren Schwierigkeitsgrades sowie regelmäßige Ultraschall-Fortbildungsmaßnahmen erforderlich. Anhand einer Studie aus Nordrhein-Westfalen zur Qualitätskontrolle der ambulanten Schnittbilddiagnostik in der Praxis wurden diverse Parameter zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität evaluiert. Hierbei zeigten sich für den Ultraschall die mit Abstand schlechtesten Ergebnisse versus CT und konventioneller Radiologie [114]. Daher sind neben der Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Gerätequalität auch individuelle Qualitätskontrollen essentiell. Als Beispiel für zertifizierte Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Sonographie kann die Untersucherqualifikation analog der DEGUM Stufen-Kriterien I-III herangezogen werden. In einer Studie an der Universitätsklinik Marburg wurden verschiedene Untersucherqualifikationen hinsichtlich ihrer diagnostischen Treffsicherheit evaluiert. Die höchste Untersucherexpertise (DEGUM Stufe III) erreichte mit 94,5% auch die höchste Treffsicherheit [115]. Mit der Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des HCC-Screening sollten Ärzte betraut werden, deren Qualifikationskriterien wenigstens analog der DEGUM Stufe II entsprechen (Facharzt Innere Medizin, Radiologie oder Chirurgie, mindestens 6.000 eigene Untersuchungen, mindestens 3.000 mit pathologischem Befund, jährliche Untersuchungsfrequenz 800-1.000 Untersuchungen, jährliche Ultraschallfortbildungen mit mindestens 18 CME Punkten, Hospitation an qualifizierter Stelle bzw. Ausbildung bei DEGUM Stufe II oder III, gesonderte Prüfung (http://www.degum.de/Stufe_II.912.0.html).

3.15.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonographie der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Die Abdomensonographie ist als risikofreie, nicht-invasive, ubiquitär verfügbare und von Patienten gut akzeptierte Methode das bevorzugte Verfahren zur Früherkennung des HCCs. Als ergänzendes Verfahren ist die Bestimmung des Serum-AFP (Alpha Fetoprotein)-Spiegels zwar etabliert, eine Empfehlung zur Durchführung im Rahmen

der HCC-Früherkennung wird jedoch nicht mehr gegeben [1]. Zur Früherkennung des HCCs sind bislang zwei randomisierte Studien aus China publiziert worden. In die eine Studie wurden 18.816 Patienten mit chronischer Hepatitis B unabhängig vom Zirrhosestatus eingeschlossen (Ultraschall und AFP-Bestimmung in halbjährlichem Abstand versus Beobachtung) [116]. Obwohl nur 58% der angebotenen Früherkennungsuntersuchungen wahrgenommen wurden, konnte durch die Kombination Ultraschall plus AFP-Bestimmung eine Senkung der HCC-bedingten Mortalität um 37% nachgewiesen werden. In der zweiten Studie erfolgte eine alleinige AFP-Serumbestimmung in 6-monatigem Abstand [117]. Eingeschlossen wurden in diese Studie 5.581 HBsAg-positive Männer (2:1 Randomisierung AFP-Messung versus Kontrolle). Bei einem Schwellenwert von 20mg/l erreichte die halbjährliche AFP-Bestimmung eine Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 87%. Zwar fanden sich in der Früherkennungsgruppe signifikant mehr frühe Karzinome und ein besseres 1-Jahres-Überleben, aber weder im 5-Jahres-Überleben noch in der HCC-Mortalität fand sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
Der Ultraschall erreicht in der Früherkennung des HCCs bei einer Spezifität von über 90% eine Sensitivität von 58% bis 89% [118]. In einer Metaanalyse von 13 Studien mit zusammen 2.715 Patienten, in denen Ultraschall zur Früherkennung eingesetzt wurde, ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 94% für die präklinische Detektion von HCCs [119]. Für die Früherkennung des HCCs innerhalb der Mailand-Kriterien (1 Herd bis 5 cm oder 3 Herde bis 3 cm) wies die Sonographie in dieser Metaanalyse dagegen nur eine Sensitivität von 63% bei einer Spezifität von 69% auf. Die Kombination des Ultraschalls mit der Serum-AFP-Bestimmung führte nur zu einer Steigerung der Sensitivität von 63% auf 69%. Die Sensitivität des AFP ist dabei abhängig vom verwendeten Schwellenwert, ein niedriger Wert geht entsprechend mit einer höheren Sensitivität bei schlechter Spezifität einher [120]. Klinische Studien zum Einsatz von Computertomographie und Magnetresonanztomographie als Verfahren zur Früherkennung des HCCs liegen nicht vor. Sie sollen daher nicht zur Früherkennung eingesetzt werden. Eine Ausnahme kann hier die nicht ausreichende Untersuchbarkeit der Leber mittels Ultraschall z.B. subdiaphragmal-kranial, bei Darmgasüberlagerung (Chilaiditi), ausgeprägter Adipositas u. a. darstellen. In einer kleinen Serie wurden bei 25 Kandidaten für eine Lebertransplantation Ultraschall, CT, MRT und PET in der Früherkennung durch zwei Untersucher verglichen. Hierbei zeigte die Sonographie die höchste Sensitivität von 89% versus 67% bzw. 56% für CT, 56% bzw. 50% für MRT und 0% für die PET [121]. Ultraschallkontrastmittel haben keinen Stellenwert in der Früherkennung des HCCs, jedoch sehr wohl in der Charakterisierung eines Herdbefundes in der Leber sowohl bei Leberzirrhose als auch in der nicht-zirrhotischen Leber und dies auch bei kleinen Läsionen [122-125].
Neuere Serummarker wie das DCP (des-gamma-carboxy prothrombin, auch als prothrombin induced by vitamin K absence II, PIVKA II, bezeichnet), das Verhältnis glykosyliertes zu Gesamt-AFP (AFP-L3) und Glypican 3 sind wie auch das AFP selbst überwiegend in diagnostischen Studien untersucht worden [126-127]. Daten zu deren Leistungsfähigkeit in der Früherkennung fehlen.
Die mittlere Verdopplungszeit des HCCs liegt zwischen 140 und 200 Tagen [128-130]. Deshalb wird in der Regel ein Intervall von 6 Monaten zwischen den Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Da die Verdopplungszeit eine große Streubreite aufweist, sind auch kürzere und längere Untersuchungsintervalle in Studien untersucht worden. In einer Studie, die 3-Monats-Intervalle mit 6-Monats-Intervallen verglichen hat, zeigte sich kein Vorteil für das kürzere Intervall [131]. Eine Meta-Analyse prospektiver Studien hat zudem ergeben, dass die Sensitivität bei halbjährlicher Untersuchung von 70% auf 50% bei jährlicher Untersuchung fällt [119].

Aus diesen Gründen wird empfohlen, die Früherkennungsuntersuchung auf HCC im halbjährlichen Intervall durchzuführen.

3.4. Diagnostik

3.4.1. Biopsie und Histopathologie

3.4.1.1. Vorgehen beim histologischen Typisieren des HCCs

3.16.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bioptische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann.
	starker Konsens

3.17.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sind zum einen Sonderformen (fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/ICC)) und auch das frühe HCC vom progredienten HCC zu unterscheiden. Gegebenenfalls ist eine Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erforderlich.
	starker Konsens

Hintergrund

Die Typisierung der Lebertumoren sollte nach der neuesten WHO-Klassifikation erfolgen [132]. Bei der Typisierung ist das mäßig und gering differenzierte HCC differentialdiagnostisch vor allem von der soliden Variante des intrahepatischen Cholangiokarzinoms sowie Metastasen abzugrenzen. Diese Abgrenzung ist klinisch relevant und kann ggf. die Verwendung zusätzlich differenzierender Spezialfärbungen und Immunhistologien erfordern. Ferner ist das HCC nach Möglichkeit von mischdifferenzierten Tumoren, insbesondere dem HCC/CC abzugrenzen [133]. Das gut differenzierte HCC ist diagnostisch von nicht malignen Tumoren (multiazinärer Regeneratknoten, fokale noduläre Hyperplasie, dysplastischer Knoten, hepatozelluläres Adenom) abzugrenzen. Diese Abgrenzung kann im Einzelfall schwierig sein und insbesondere in der Biopsie ist die immunhistologische Analyse hilfreich und häufig erforderlich. Unter den gut differenzierten HCCs sollten am Resektat gemäß dem internationalen Konsensus frühe von progredienten, gut differenzierten HCCs abgegrenzt werden [134]. Insbesondere in der Differentialdiagnose gut differenzierter hepatozellulärer Tumoren sind präzise klinische, serologische und radiologische Informationen unverzichtbar.

Ferner sind HCCs zu subtypisieren. In der Abgrenzung des fibrolamellären hepatozellulären Karzinoms ist dies prognostisch relevant, wobei unklar ist, ob dessen bessere Prognose dem Tumor selbst oder der Tatsache zuzuschreiben ist, dass die Patienten durchweg jünger sind und keinen zirrhotischen Umbau der nicht-tumorösen Leber aufweisen. Bei anderen Subtypen hat dies bislang keine klinische Relevanz, ist

aber für den Abgleich mit weiteren Tumormanifestationen oder etwaigen anderen Primärtumoren wichtig, insbesondere bei ungewöhnlichen Subtypen (z.B. klarzelligen oder szirrhösen Subtypen).

3.4.1.2. Histopathologie der OP-Präparate

3.18.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektates oder Explantates 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 nicht-tumorösen Leber ermitteln.
	starker Konsens

Hintergrund

Die Aufarbeitung und diagnostische Beurteilung von Leberteilresektaten und Explantaten hat zum Ziel, alle für die weitere Therapieplanung, Prognoseabschätzung sowie Qualitätsbeurteilung relevanten Informationen zu gewinnen. Diese Informationen beruhen auf dem Grading und Staging des HCCs sowie der Bewertung des Resektionsrandstatus und der nicht-tumorösen Leber, einschließlich evtl. konkurrierender Erkrankungen.

Grading:
Beim Grading stehen prinzipiell 3 relevante Grading-Formen in Konkurrenz: Das generelle UICC-Grading und die HCC-spezifischen Gradings nach Edmondson und Steiner [135] und das Grading nach Nzeako et al. [136]. Das allgemeine UICC-Grading ist nicht entitätsspezifisch, weniger detailliert und wird im Kontext des HCCs explizit kaum angewandt. Das Grading nach Edmondson und Steiner wird nach UICC beim HCC empfohlen und wird weltweit und insbesondere im asiatischen Raum bevorzugt eingesetzt; es ist ein histologisch basiertes Grading. Das Grading nach Nzeako et al. wird häufiger im europäischen und amerikanischen Raum eingesetzt; es ist ein rein auf nukleären Merkmalen basierendes Grading.

Staging:
Das Staging des HCC muss nach der aktuellen TNM-Klassifikation [132] erfolgen. Hierfür müssen alle makroskopisch abgrenzbaren tumor-suspekten Knoten vermessen, lokalisiert und histologisch beurteilt werden. Dies ist auch deshalb erforderlich, da bei mehreren Knoten nicht selten abweichende Tumorentitäten (z.B intrahepatisches Cholangiokarzinom oder HCC/CC) nachweisbar sind, Unterschiede im Grading bestehen können oder auch eine Entscheidung möglich sein kann, ob es sich um eine intrahepatische Metastasierung oder unabhängige Primarii handelt. Grundsätzlich sollten Knoten bis 2 cm Größe komplett im maximalen Durchmesser untersucht werden. Bei allen größeren Knoten wird ein Paraffinblock pro cm Durchmesser empfohlen. Ferner ist makroskopisch und mikroskopisch genau auf Gefäßeinbrüche zu achten; in zweifelhaften Fällen kann hier eine unterstützende Immunhistologie mit Gefäßendothelmarkern hilfreich sein. Zeichen der neoadjuvanten Therapie (Embolisationsmaterial, resultierende Tumornekrosen) sollten beschrieben werden und müssen in der TNM-Klassifikation berücksichtigt werden. Ein validiertes Regressionsgrading existiert für das HCC nicht. Eine eventuelle extrahepatische

Ausbreitung (z.B. Hilusbereich, Gallenblase, evtl. miterfasste, lokoregionäre Lymphknoten) ist makroskopisch zu prüfen, gezielt zu präparieren, zu beschreiben und in der TNM-Klassifikation zu berücksichtigen.

Resektionsrand:
Die Beziehung des Tumors zum Resektionsrand – bei Leberteilresektion in der Regel die parenchymatöse Absetzungsfläche, bei der Explantation der hiläre Absetzungsrand - ist makroskopisch genau zu untersuchen und der minimale Abstand ist bei Leberteilresektaten und bei Explantaten mit extrahepatischer Ausbreitung genau anzugeben (min. Abstand in mm, bzw. Tumor erreicht Resektionsfläche (R1) bzw. makroskopisch erkennbarer Einbruch (R2)). Der Resektionsstatus muss histologisch geprüft werden. Es empfiehlt sich hierfür (auch aus Dokumentationsgründen) den relevanten Teil der Resektionsfläche einzufärben.

Nicht-tumoröse Leber:
Die Bewertung der nicht-tumorösen Leber ist therapierelevant und sollte analog einem nicht-tumorösen Präparat erfolgen. Sie sollte alle, auch nicht mit der Tumorerkrankung zusammenhängenden, relevanten Erkrankungen und ihr Ausmaß sowie die hieraus resultierenden Veränderungen, insbesondere die Leberfibrose bzw. Zirrhose umfassen. Nicht selten sind derartige Erkrankungen bis zum Operationszeitpunkt nicht vollständig abgeklärt, teilweise therapierbar und mit systemischen Konsequenzen behaftet. Hierfür sollte in repräsentativer Form tumorfernes Lebergewebe analysiert werden. Hierfür sind entsprechende Spezialfärbungen (Eisenfärbung, (D-)PAS, Bindegewebsfärbung) in Einzelfällen auch immunhistologische Analysen hilfreich und angemessen.

3.4.1.3. Histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines HCCs und Resektatbeurteilung

3.19.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Diagnose eines HCCs kann in vielen Fällen mit Hilfe der konventionellen Histologie gestellt werden. In Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild können weitere, insbesondere immunhistologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Gerechtfertigt ist grundsätzlich der Einsatz der HE- (Standardfärbung), PAS- (unterstützt Differentialdiagnose zu anderen Malignomen) und Faserfärbung (insbesondere für Beurteilung des Retikulinfasergerüstes bei hochdifferenzierten Tumoren). Hierbei können zum einen linientypische Merkmale (hepatoides Zell- und Kernbild, Galleproduktion, intrazelluläre Ablagerungen) als auch malignitätstypische Veränderungen erfasst werden. Die Abgrenzung von Metastasen anderer Malignomen (insbesondere neuroendokrine Tumoren, Mammakarzinom und Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) kann durch linientypische Marker (z.B. HepPar1) aber auch durch typische Marker der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Primärtumoren unterstützt werden. Zur Abgrenzung anderer primärer Lebertumoren (solide Variante des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, HCC/CC) ist die Anwendung eines Cholangiozyten-typischen Marker-Panels (v.a. K7, K19, Ca19-9) hilfreich. Die mehr als 10%ige Expression von K19 in einem HCC hat sich zudem als unabhängiger negativer Prognosemarker ergeben. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um zu zeigen, ob dies von klinischer Relevanz (z.B. Transplantat-Allokation) ist.

Die Diagnose eines hochdifferenzierten HCCs kann insbesondere in der Abgrenzung zu nicht-malignen Läsionen (dysplastische und makroregenerative Knoten, hepatozelluläres Adenom, fokale noduläre Hyperplasie) sinnvoll durch transformationsassoziierte Markerkonstellationen (GS, Glypican 3, HSP70; Positivität für 2/3 der Marker mit 70%iger Sensitivität und fast 100%iger Spezifität) unterstützt werden. Weitere Marker (Annexin, K7 zur Analyse der duktulären Reaktion) sind derzeit in Testung, jedoch noch nicht hinreichend validiert. Vaskuläre Marker (z.B. CD34) unterstützen ebenfalls durch Darstellung des Vaskularisationsmusters die Differentialdiagnose. Eine diagnostische Indikation für den Einsatz der Elektronenmikroskopie in der Diagnose des HCCs besteht nicht.

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass sich in der Gruppe der HCCs molekular definierte Subgruppen identifizieren lassen und diese Subgruppen grundsätzlich durch Anwendung eines restringierten Markerpanels identifiziert werden können. Hierunter befinden sich Gruppen die prinzipiell einem therapeutischen Ansatz (z.B. IGFIR-Inhibition, mTOR-Inhibition, MET-Inhibition) zugänglich erscheinen und entsprechende klinische Studien sind initiiert. In der derzeitigen Situation besteht jedoch außerhalb entsprechender klinischer Studien keine klinische Indikation für den diagnostischen Einsatz der molekularen Diagnostik.

3.4.2. Bildgebende Verfahren

3.4.2.1. Darstellung eines HCCs in der bildgebenden Diagnostik

3.20.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2b**	Die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym ist bei Patienten mit Hochrisiko ein ausreichend sicherer Nachweis eines HCCs. * * bei Patienten, die innerhalb der Mailand-Kriterien liegen und für eine Lebertransplantation gelistet werden sollen, müssen die Regularien der Eurotransplant beachtet werden (vgl. hierzu Abschnitt 3.5.2.1)
	De Novo: [137] [138] [139] [140]
	starker Konsens

3.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Dieses Kontrastverhalten soll mit einem 3-phasig kontrastverstärkten Schnittbildverfahren nachgewiesen werden.
Level of Evidence **2b**	De Novo: [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143]
	starker Konsens

Hintergrund

Nach der grundsätzlichen Herddetektion bei Patienten mit einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie, bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis auch ohne Zirrhose, beruht die Charakterisierung eines HCCs in der Bildgebung auf dem Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens. Dieser kann mit dynamischem, kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CE-US), CT (CE-CT) oder CE-MRT erbracht werden. Die pathophysiologische Grundlage hierfür ist die mit der Tumorgröße und Entdifferenzierung zunehmende Arterialisation, die ab Tumordurchmessern von ca. 1 cm bildgebend sicher nachweisbar wird, sowie die Präsenz von arterioportalen und arteriovenösen Shunts. Im Vergleich zum normalen Lebergewebe führen diese Shunts in der parenchymatösen und späten hepatozytären Perfusionsphase nach Kontrastmittelapplikation zu einem charakteristischen Auswaschen des Kontrastmittels im Tumor, was eine Kontrastumkehr zur Folge hat [137-138]. D.h., der Tumor erscheint minderkontrastiert zum umgebenden Lebergewebe. Dabei gilt ein HCC als ausreichend sicher nachgewiesen, wenn in einer mehrphasigen, kontrastmittelverstärkten Untersuchung die arterielle Hypervaskularisation (arteriell-dominante Phase) gefolgt von einem progressiven Kontrastmittelauswaschen im Tumor bis hin zur Kontrastumkehr (portalvenöse bis parenchymatöse Phase) dokumentiert werden können. So konnte von Forner et al. in einer prospektiven, Histologie-

gesicherten Studie an 89 Patienten gezeigt werden, dass das Vorliegen der genannten Perfusionskriterien die nicht-invasive Diagnose eines HCCs mit einer Sensitivität von 100% selbst bei Knoten zwischen 0,5 und 2 cm zulässt, allerdings um den Preis einer niedrigen Spezifität von ca. 30% [139]. Die Autoren folgerten zudem, dass sich die Spezifität steigern ließe, sofern zwei bildgebende Methoden das HCC-typische Perfusionsmuster bestätigten. Wird umgekehrt das Vorliegen dieses Perfusionsmusters als beweisend für ein HCC betrachtet, so beträgt die Diagnose-Spezifität 100% in der zirrhotischen Leber bei Sensitivitäten zwischen 26% (CE-US) und 44% (CE-CT, MRT), ohne dass sich durch die Verwendung einer zweiten bildgebenden Methode die Sensitivität steigern, die Rate an Feinnadelbiopsien jedoch deutlich reduzieren ließ, wie Sangiovanni et al. zeigen konnten [140] und was in einer retrospektiven Auswertung von 638 lebertransplantierten Patienten bestätigt werden konnte [144]. In dieser Studie, in der die MRT die höchste diagnostische Treffsicherheit bot, lag dennoch die Rate an falsch positiven Befunden bei etwa 10%. Jüngst konnten Serste et al. 2012 zeigen, dass der Nachweis der arteriellen Hypervaskularisation mit späterem Wash-out durch jeweils CE-CT oder MRT alleine eine Sensitivität von 96% und Spezifität von 100% bzgl. des Vorliegens eines HCCs oder eines hochgradig dysplastischen Knotens liefern kann [145]. Allerdings lag zwischen den beiden Untersuchungsverfahren in dieser Studie ein Mismatch hinsichtlich des Herdbefundes in 28% und ein fehlendes Wash-out in 31% der Fälle vor, worin die Autoren die Rechtfertigung für eine anschließende Biopsie sahen, wodurch sich letztlich die korrekte Diagnose eines HCCs stellen ließ.

Aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung sind alle derzeit verfügbaren Schnittbildverfahren grundsätzlich in der Lage, diese Kontrastierungsphasen zu erfassen. Voraussetzung hierfür ist, die kontinuierliche oder phasenabhängige Erfassung des Kontrastmittel-Perfusionsvorgangs (arteriell-dominante Phase: ca. 15-20 s post CM-Injektion; portalvenöse Phase: ca. 25 - 50 s post CM-Injektion; parenchymatöse oder späte Phase ca. 60 - 180 s post CM-Injektion).

Sonographie

Zur Charakterisierung eines spezifischen Leberherdes ist der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CE-US) im Nachweis der arteriellen Hypervaskularisation und des späteren Wash-outs der MRT und CT gleichwertig und damit für die Charakterisierung ausreichend geeignet [139]. Voraussetzung für diese Ergebnisse mit der CE-US sind die Verwendung moderner US-Geräte mit kontrastmittelspezifischer low-MI Imaging Software, von 2. Generationsechosignalverstärkern (z.B. (Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen, Perfluoropropan, Perfluorbutan), von Bolus-Injektionstechnik (mindestens 1 CM Bolus/Herd, ggf. mehrere Bolus-Injektionen bei mehreren Herden, Beobachtungszeit 4 – 5 Minuten/Herd), ausreichender Dokumentation während der arteriellen, portalvenösen und parenchymatösen, späten Phase nach Bolus-Injektion. Bei multiplen Herden kann die notwendige mehrfache KM-Bolus Applikation dabei die Praktikabilität der Untersuchung allerdings einschränken. In einer multizentrischen, prospektiven DEGUM-Studie zum Ultraschall der Leber konnte eine diagnostische Treffsicherheit von 84,9% bei 269 histologisch gesicherten HCCs erzielt werden [123], wobei sich in Subgruppenanalysen kein signifikanter Unterschied zwischen CE-US, CE-CT und CE-MRT bzgl. der Läsionscharakterisierung beruhend auf dem Perfusionsverhalten ergab [111].

Einschränkend gelten für die (CE-)US jedoch weiterhin die untersucherabhängige Reproduzierbarkeit sowie die physiologischen Limitationen, wie z.B. ungünstige anatomische Lage (z.B. adipöser Patient, tief liegende Tumorlokalisation), was zu deutlichen Ergebniseinschränkungen führt [146]. Zudem zeigt sich, dass der fehlende

extrazelluläre, interstitielle Kontrastmittelübertritt der US-Kontrastmittel z.B. beim Cholangiokarzinom ebenfalls ein Wash-out Phänomen erzeugen kann, was eine deutliche Einschränkung des CE-US in der spezifischen Diagnostik eines HCC bedeutet [147].

Tabelle 10: Diagnostische Sicherheit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CE-US) beim HCC

Autor, Jahr	Patienten gesamt	Patienten mit HCC	Anzahl HCC[1]	HCC Größe (mm)	Sensitivität %	Spezifität %
Forner, (2008) [139]	89	89	60	< 20	51,7	93,0
Seitz, (2009) [113]	158	158	40	k.a.	86,1	96,6
Jang, (2009) [148]	59	59	30	10-20	86.7	100
Leoni, (2010) [149]	60	75	55	10-30	67.2	90,0
Iavarone, (2010) [150]	59	62	62	10-20 (n=47) > 20 (n=15)	33.9	k.a.
Mita, (2010)* [151]	29	34	34	< 20	79.2	k.a.
Seitz, (2010) [111]	82	82	29	k.a.	79,3	79,2
Khalili, (2011) § [137]	84	101	34	10-20	53,0	91,0
Sangiovanni, (2010) [140]	64	67	34	10-20	26	100

Abkürzungen: HCC = Hepatocellular carcinoma; verwendetes Ultraschall-Kontrastmittel: Sonovue, § Definity; * Sonazoid

Computertomographie

Sind die oben beschrieben Vaskularisationseigenschaften eines suspekten Knotens in der zirrhotischen Leber gegeben, ist die dynamische kontrastmittelverstärkte (Multidetektor) CT (CE-CT) in der Lage, das HCC mit hoher Treffsicherheit als HCC zu detektieren und zu charakterisieren. Der Nachweis des typischen Kontrastverhaltens eines Tumorknotens > 3cm mit arterieller Hypervaskularisation und anschließendem Wash-out Phänomen gilt dabei als beweisend für ein HCC.

Vorteile der CT sind die hohe Verfügbarkeit und Standardisierbarkeit der Untersuchung:

- dünnschichtige Scan-Kollimation mit axialen Rekonstruktionsschichtdicken von 3 – 5 mm,
- Bolus-artige Kontrastmittelapplikation (nicht-ionisch, jodhaltige Kontrastmittel, Konzentration 350 – 400 mg J/ml, ca. 1ml/kgKG, Injektionsrate ca. 4- 6 ml/s, Bolus-Triggerung),
- Mehrphasiger Scan (3- oder 4-Phasen-Scan mit nativem Scan (zum Nachweis von Verkalkungen, Einblutungen oder von Embolisaten), arterieller Scan (ca. 15 – 20 sec. nach KM-Bolus-Applikation) zur Dokumentation des typischen Kontrastmitteldurchganges durch den Tumor mit früharterieller Hyperperfusion und anschließendem raschen Wash-out bis hin zur Kontrastumkehr im späten Scan,
- multiplanare Rekonstruktionen für die Lagezuordnung eines Tumors, zur Therapieplanung und Beurteilung möglicher Gefäßbeziehungen incl. der Beurteilung von Portalveneninfiltrationen.

Dysplastische Knoten (< 2 cm) können häufig auch mit der Mehrphasen-CT nicht sicher von kleinen HCC-Knoten unterschieden werden, wobei die Sensitivität zwischen 40 und 50% und die Spezifität zwischen 80 und 100% anzunehmen ist (siehe

Tabelle 11). Bei größeren Knoten (> 2 cm), multifokalem und diffus wachsendem HCC liegt die Treffsicherheit der CT deutlich über 80%.

Tabelle 11: Diagnostische Sicherheit der kontrastmittelverstärkten MDCT beim HCC

Autor, Jahr	Patienten gesamt	Patienten mit HCC	Anzahl HCC[1]	HCC Größe (mm)	Sensitivität %	Spezifität %
Baek, 2012 [141]	51	51	73	10-20	80	(ppv) 97,5
Addley, 2011 [142]	39	29	46	3-55	65-78	47-88
Khalili, 2011 [137]	84	34	34	10-20	53*	99*
Yu, 2011 [144]	638	225	337	< 20	65 40	96
Sangiovanni, 2010 [140]	64	k.a.	44	10-20	44	100
Luca, 2010 [152]	125	57	131	k.A.	89	
Marin, 2009 [153]	52	36	67	4-150 < 20	61 51	96 94
Maetani, 2008 [154]	48	41	134	k.A.	87	
Ronzoni, 2007 [155]	88	48	139	2-75	64	
Burrel, 2003 [143]	50	29	76	15-43	61	
Seitz, 2009 [113]	158	158	40	k.A.	69,4	95

Abkürzungen: HCC = Hepatocellular carcinoma, ppv = positive predictive value

[1]= bezogen auf HCC-Herde, dadurch kann die HCC-Anzahl größer als die Zahl der untersuchten Patienten sein, * die Sensitiviät und Spezifität bezieht sich auf alle Leberherde, nicht nur auf HCCs

Magnetresonanztomographie

Aufgrund der überlegenen Gewebe-Charakterisierung erlaubt die MRT eine differenziertere Diagnose von HCC-suspekten Läsionen. In der nativen MRT ist ein im T2-gewichteten Bild hyperintenser, und im T1-gewichteten Bild hypointenser Herd hochsuspekt für einen malignen Tumor, wobei ohne zusätzliche Information oder kontrastmittelverstärkte Aufnahmen nicht zwischen Metastase und HCC unterschieden werden kann.

Bei Herden, die in T1- und T2-gewichteten Aufnahmen dunkel erscheinen, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um siderotische regenerative oder dysplastische Knoten. Ist ein Herd auf T1-gewichteten Aufnahmen signalhyperintens und auf T2-gewichteten hypo- oder isointens, ist von einem dysplastischen Knoten oder einem niedriggradigen HCC auszugehen. Atypisches Signalverhalten kann durch vermehrten Eisen-, Mangan- und/oder Fettgehalt in einem Tumor hervorgerufen werden. Irreguläre Signalverteilung in Tumorknoten, die ansonsten ein für HCC typisches KM-Verhalten zeigen, gilt als hinweisend für unterschiedliche differenzierte Tumoren („Knoten im Knoten").

Einen deutlichen diagnostischen Zugewinn erbringt auch in der MRT die Kontrastmittelgabe. Aktuell sind lediglich extrazelluläre Gd-haltige und hepatozytenspezifische Gd-haltige Kontrastmittel erhältlich. Dabei entspricht das Kontrastverhalten eines HCC in der MRT dem in der CT während der arteriellen, portalvenösen und späten Phase nach Bolus-artiger Kontrastmittelapplikation. Für die hepatozytenspezifischen Kontrastmittel gilt die fehlende Aufnahme des Kontrastmittels in den deutlich späten Aufnahmen (ca. 20 Minuten nach KM-Applikation) als Beleg für die Entdifferenzierung des Tumors.

Typisches natives Kontrastverhalten (s.o.), früharterielle Hypervaskularisation und Wash-out-Phänomen in den späteren Phasen gilt auch in der MRT als beweisend für ein HCC, so dass bei Nachweis dieses Kontrastverhaltens bei Knoten > 1 cm Durchmesser mit einer Treffsicherheit von etwa 90 % und besser auszugehen ist (siehe Tabelle 12). Im Vergleich zur CE-CT weist die CE-MRT derzeit einen geringen Vorteil mit der höchsten Treffsicherheit auf.

Inwieweit die Verwendung hepatozytenspezifischer Kontrastmittel die diagnostische Sicherheit verbessert, ist aktuell noch nicht eindeutig zu bewerten. Allerdings scheinen diese Kontrastmittel dazu geeignet zu sein, den Differenzierungsgrad eines HCCs besser beurteilen zu können, da es abhängig von der Entdifferenzierung des Tumors zu einem unterschiedlich hepatozytären Enhancement kommt. Zudem steigern hepatozyten-spezifische Kontrastmittel die Detektion von HCCs, wobei gleichzeitig die geringere Spezifität zu berücksichtigen ist [156-157].

Tabelle 12: Diagnostische Sicherheit der kontrastmittelverstärkten MRT beim HCC

Autor, Jahr	Patienten gesamt	Patienten mit HCC	Anzahl HCC[1]	HCC Größe (mm)	Sensitivität %	Spezifität %
Baek, 2012 [141]	51	51	73	10-20	90	(ppv) 97
Khalili, 2011 [137]	84	34	34	10-20	45-76*	95-100*
Yu, 2011 [144]	638	225	337	< 20	72 47	87
Sangiovanni, 2010 [140]	64	k.a.	44	10-20	44	100
Marin, 2009 [153]	52	36	67	4-150 < 20	63 50	
Park, 2010 [158]	18	18	22	k.A.	80-83	
Serste, 2012 [145]	74		47		81-94	52-85
Seitz, 2010 [111]	82	82	29	k.A.	82,8	75,5

Abkürzungen: HCC = Hepatocellular carcinoma, ppv = positive predictive value

[1]= bezogen auf HCC-Herde, dadurch kann die HCC-Anzahl größer als die Zahl untersuchten Patienten sein, * die Sensitiviät und Spezifität bezieht sich auf alle Leberherde, nicht nur auf HCCs

Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren

Die klassischen nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren wie Gallium-Scan oder Sulfur-Kolloid-Scan spielen in der Diagnostik des HCCs keine Rolle mehr und gelten als obsolet. Aufgrund des geringen FDG-Uptake in HCC-Knoten liegt die Treffsicherheit der FDG-PET-CT (ohne dynamische, kontrastmittelverstärkte Mehrphasen-CT) bei bestenfalls 50-70% [159]. Nach derzeitiger Datenlage besteht somit für die PET-CT keine Indikation zur primären Diagnostik des HCCs. Initiale Daten geben Hinweise, dass die PET-CT in der Rezidivdiagnostik und der extrahepatischen Ausbreitungsdiagnostik bei entdifferenzierten Tumoren mit signifikant erhöhten AFP-Werten hilfreich sein kann, jedoch keinen Standard darstellt. [160].

Sonstige Untersuchungsverfahren

Derzeit gibt es keine hinreichende Studienevidenz, die den Einsatz angiographischer Verfahren oder Kombinationsverfahren von CT oder MRT mit transvaskulärer Kontrastmittelapplikation (Lipiodol-CT, CT- oder MRT-Portographie) zum Nachweis eines HCCs und seiner Ausdehnung noch rechtfertigt. Zur Planung einer superselektiven, transarteriellen embolisierenden Behandlung beim komplex vaskularisierten oder multifokalen HCC kann die dynamische Angiographie mit CT-artiger Rekonstruktion hilfreich sein.

3.4.2.2. Ausbreitungsdiagnostik nach Diagnose eines HCCs

3.22.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Ausmaß und Gefäßeinbruch des Tumors sollen bei jedem HCC durch ein kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren beurteilt werden. Bei HCC mit Multifokalität und / oder V.a. Gefäßeinbruch sollen extrahepatische Metastasen des HCCs abgeklärt werden.
	starker Konsens

3.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik sollte vorzugsweise die KM-MRT eingesetzt werden.
Level of Evidence **1a**	De Novo: [161]
	starker Konsens

3.24.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Für die extrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird eine Thorax-CT empfohlen.
	starker Konsens

Hintergrund

Das HCC neigt meist erst im fortgeschrittenen Stadium zu lokal infiltrativem oder organüberschreitenden Wachstum ohne und mit Fernmetastasierung. Die Bestimmung des Tumorausmaßes ist dabei entscheidend für das Staging und die daraus resultierenden Therapieentscheidungen. Bisher existieren keine Studien, die sich detailliert mit dem extrahepatischen Staging beim HCC auseinandersetzen. Aus den Daten zur Diagnostik des Primärtumors (s.o.) kann jedoch abgeleitet werden, dass die kontrastmittelverstärkte MRT die höchste Treffsicherheit für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik aufweist und somit als Methode der Wahl vor Resektion oder OLT anzusehen ist [161]. Tumorbedingte Pfortadereinbrüche oder Thrombosen können in der Regel sicher mit MRT oder CT dargestellt werden, ebenso wie organüberschreitendes Tumorwachstum.

Die abdominelle und thorakale Ausbreitungsdiagnostik beim HCC unterscheidet sich grundsätzlich nicht von den anderen Tumoren und kann mit hoher diagnostischer Sicherheit mit der CE-CT durchgeführt werden.

3.4.3. Laborparameter

3.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Tumormarker im Serum sollen beim HCC aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.26.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Tumormarker können im Rahmen der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein.
	starker Konsens

Hintergrund

Sowohl im Screening als auch im Rahmen der Diagnostik wurden eine Reihe von Serummarkern für das HCC getestet, darunter α-Fetoprotein (AFP), Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP), α-Fukosidase, Glypikan 3 sowie das Verhältnis zwischen glykosiliertem AFP und Gesamt-AFP [20, 126]. Gegen eine Verwendung der Serummarker in der Primärdiagnostik sprechen derzeit drei Gründe:

1. Serummarker wie das AFP können auch im Rahmen chronischer Lebererkrankungen, z.B. viraler Hepatitiden, erhöht sein [162];

2. In der Regel sind Serummarker beim fortgeschrittenen bzw. vaskulär invasiven HCC erhöht, das radiologisch mit höherer Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden kann [163-164];

3. Nicht-hepatozelluläre Karzinome wie intrahepatische Cholangiokarzinome oder Lebermetastasen intestinaler Karzinome können Serummarker wie das AFP ebenfalls sezernieren und zu falsch positiven Ergebnissen mit erheblichen therapeutischen Konsequenzen führen [165-167].

Andererseits korreliert insbesondere der Verlauf des AFPs vor und nach Therapie mit dem Behandlungserfolg bzw. der Rezidivrate und kann daher im Rahmen der Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden [168-169]. In der aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinie wird daher die Verwendung von Serummarkern in der Primärdiagnostik des HCCs nicht mehr empfohlen, prognostisch und in der Verlaufsbeobachtung wird jedoch insbesondere die AFP-Bestimmung als hilfreich eingestuft [1, 95]. Die entsprechende Empfehlung wurde für die deutsche Leitlinie übernommen.

3.4.4. Diagnosealgorithmus

3.27.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Malignitätsverdächtige Leberrundherde sind in einer therapierelevanten Konstellation unabhängig von der Größe abzuklären, um eine gezielte Therapie primärer und nicht-primärer Lebertumoren möglichst frühzeitig beginnen zu können.
	starker Konsens

3.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden < 2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung erreicht die Histologie die höchste Spezifität und sollte primär zur diagnostischen Abklärung eingesetzt werden.
Level of Evidence **3b**	De Novo: [170] [171] [172] [173]
	starker Konsens

3.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei Leberrundherden ≥ 1 cm kann eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung erfolgen.
Level of Evidence **2b**	De Novo: [137] [149]
	starker Konsens

3.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Leberrundherden < 1 cm sollte der Leberrundherd nach 3 Monaten mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens kontrolliert werden.
Level of Evidence **4**	De Novo: [128]
	starker Konsens

3.31.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden ≥ 2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung sind Histologie und kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich der Tumordiagnose vergleichbar; primär sollte eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung eingesetzt werden. Alternativ kann eine histologische Abklärung erfolgen.
Level of Evidence **2b**	De Novo : [137]
	starker Konsens

Hintergrund

Die Anzahl früher Erstdiagnosen eines HCCs mit Läsionen unter 2 cm Größe konnte in den letzten 20 Jahren durch die eingeführten Überwachungsprogramme von weniger als 5% auf bis zu 30% gesteigert werden [174]. HCCs in diesem frühen Stadium sind mittels lokaler Ablation, Resektion oder Transplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit kurativ therapierbar, da erst oberhalb dieser Grenze die Zahl an Satellitenherden bzw. an angioinvasiv wachsenden Tumoren exponentiell steigt [175]. Andererseits erhalten Patienten mit einem HCC in Deutschland wie in vielen anderen Ländern einen Bonus bei der Vergabe von Spenderorganen für die Transplantation. Falsch positive Diagnosen betreffen somit den Patienten ebenso wie das Gesundheitssystem in Form von Kosten und Verzerrung der Organallokation [176-177]. Schließlich müssen auch Tumoren anderer Genese mit entsprechend unterschiedlicher Therapiekonsequenz, insbesondere bei fehlender Leberzirrhose, konsequent ausgeschlossen werden [125, 178]. Eine effiziente Diagnostik ist daher von hoher klinischer Relevanz und beruht derzeit auf der nicht-invasiven Diagnostik mittels kontrastmittelverstärkter Schnittbildgebung sowie der invasiven Diagnostik mittels perkutaner und in der Regel Ultraschall- oder CT-gesteuerter Biopsie (siehe

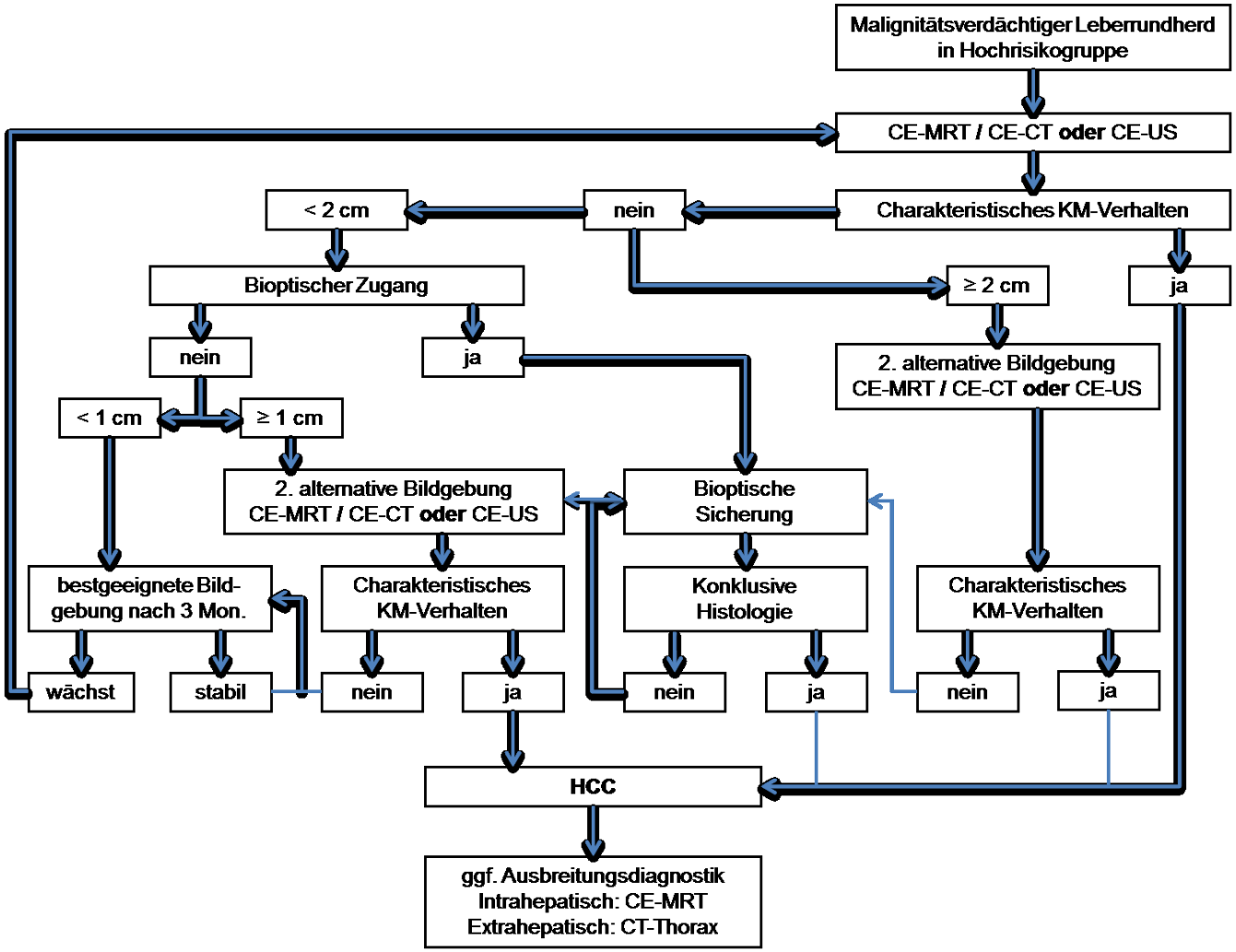
Abbildung 1).

Patienten mit einer überwachungspflichtigen Lebererkrankung (siehe Kapitel Früherkennung), insbesondere einer Leberzirrhose, haben ein hohes Risiko an einem HCC zu erkranken und malignitätsverdächtige Leberrundherde können in dieser Population in der kontrastmittelverstärkten Schnittbildgebung nicht-invasiv mit ausreichender Sicherheit als HCC identifiziert werden (siehe Kapitel Darstellung eines HCCs in der bildgebenden Diagnostik). Während die Spezifität der Bildgebung jedoch mit modernen Verfahren unabhängig des Tumordurchmessers bis zu 100% erreicht, sinkt die Sensitivität mit abnehmendem Durchmesser von 100% bei HCCs ≥ 2cm über 30-50% bei Tumorgrößen zwischen 1-2 cm auf unter 30% bei Läsionen < 1cm [138-141, 179]. Eine zweite alternative Bildgebung ist daher bei weiterbestehendem Malignitätsverdacht insbesondere bei Tumoren ≥ 2 cm diagnostisch erfolgversprechend. Auf Grund unterschiedlicher Kontrastmitteleigenschaften und Kosten eignen sich bei gleicher Sensitivität und Spezifität die Kombinationen aus CE-MRT und CE-US oder CE-CT und CE-US besonders [137].

Bei Tumoren zwischen 1-2 cm Größe verbessert eine zweite Bildgebung weder die Spezifität noch die Sensitivität, sondern führt in ca. 20% der Fälle zu einer falsch-negativen Diagnose [137, 149]. Die histologische Sicherung dagegen erreicht eine Sensitivität und Spezifität von über 90% bei einer Rate an falsch-negativen Ergebnissen von 10% [170-172, 180] und sollte daher – falls technisch durchführbar und therapeutisch von Konsequenz – der zweiten Bildgebung vorgezogen werden [145]. Verfahrensassoziierte Komplikationen sind je nach verwendeter Technik akute Blutungen in 0,3-1,2% (6,3% bei koaxialen Nadeln) und Stichkanalmetastasen in 0-3% der Fälle [171-172, 180-183]. Diese Metastasen können zwar noch nach 4 Jahren auftreten, lassen sich aber problemlos resezieren oder bestrahlen, ohne das Überleben zu beeinflussen. Da der positiv prädiktive Wert der Histologie bei 100%, der negativ prädiktive Wert jedoch unter 75% liegt, muss ein unklarer histologischer Befund ohne Nachweis einer spezifischen benignen oder malignen Läsion in jedem Falle durch eine erneute Biopsie bzw. Bildgebung abgeklärt werden [184].

Auch bei Tumoren < 1cm sinkt die Sensitivität und Spezifität der Histologie nur unwesentlich auf 80-90% (17), jedoch kann bei einem Tumor dieser Größe auf Grund der Wachstumsrate und der möglichen Komplikationen der invasiven Diagnostik eine erneute Bildgebung nach 3 Monaten erfolgen [128]. Diese sollte in der gleichen Technik durchgeführt werden, die in der Abklärung die optimale Darstellung des Tumors erbrachte.

Abbildung 1: diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden



3.4.5. Staging und Klassifikation

3.32.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die BCLC-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Das TNM-Staging-System klassifiziert anhand Tumor-assoziierter Merkmale und ist weltweit als Standard für das onkologische Staging anerkannt [185]. Ebenso wie die amerikanische Klassifikation des AJCC [186] beruht die TNM-Klassifikation auf Daten, die durch die pathologische Begutachtung von Resektaten bzw. Explantaten gewonnen wurden und beinhaltet Parameter wie die mikrovaskuläre Tumorinvasion, die klinisch und radiologisch nicht erfasst werden können. Sie eignet sich daher vorrangig zur morphologischen Einteilung des Tumors und erlaubt als pTNM-Staging Daten und Ergebnisse verschiedener behandelnder Ärzte und Zentren zu vergleichen bzw. zu koordinieren. Eine Einschätzung der Prognose ist jedoch mittels der pTNM-Klassifikation nicht möglich [187].

Die Prognose der an einem HCC erkrankten Patienten wird anders als üblicherweise in der Onkologie nicht nur durch das Tumorstadium, sondern auch durch die noch vorhandene Leberfunktion bestimmt. Insbesondere in Deutschland und anderen westlichen Ländern tritt das HCC überwiegend im Rahmen einer Zirrhose auf, die als Präkanzerose gilt und mit erheblich reduzierter Organfunktion und erhöhter Mortalität einhergehen kann [20, 188]. Zirrhose und Leberfunktion bestimmen auch wesentlich die Therapiefähigkeit der Patienten [189], andererseits existiert mit der Lebertransplantation eine kurative Behandlung sowohl des Tumors als auch der zugrundeliegenden Lebererkrankung [190]. Eine prognostisch relevante Klassifikation des HCCs muss daher neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion sowie den körperlichen Leistungszustand des Patienten berücksichtigen. Eine Reihe von europäischen und asiatischen Staging-Systemen werden hierfür klinisch und wissenschaftlich eingesetzt [191-194], jedoch integriert lediglich die sogenannte Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation obige Parameter und den Effekt verschiedener therapeutischer Optionen in einem Ansatz [195-196]. Sie wurde daher in der aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinie für Staging und Therapiestratifikation hepatozellulärer Karzinome empfohlen, jedoch unter Betonung der Notwendigkeit, das System weiter zu entwickeln und insbesondere neue Therapiestrategien zügig einzuarbeiten [1, 95]. Die entsprechende Empfehlung wurde für die deutsche Leitlinie übernommen.

Tabelle 13: BCLC-Klassifikation aus [197]

BCLC Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A 1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	Keine portale Hypertension normales Bilirubin
A 2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension normales Bilirubin
A 3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension Bilirubin erhöht
A 4	ECOG 0	≤ 3 Herde < 3 cm	Child-Pugh A oder B
B	ECOG 0	groß multilokulär	Child-Pugh A oder B
C	ECOG 1-2	Gefäßinvasion oder Metastasen	Child-Pugh A oder B
D	ECOG 3-4	egal	Child-Pugh C

3.5. Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren

3.33.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Patienten mit einem HCC sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
	starker Konsens

Prinzipiell stehen drei kurative Therapieverfahren zur Behandlung des HCCs zur Verfügung: die chirurgische Resektion, die orthotope Lebertransplantation sowie die Tumorablation. In Abhängigkeit von Größe, Lage und Anzahl der Tumoren, der Leberrestfunktion bzw. dem Allgemeinzustand und ggf. Komorbiditäten soll im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz die individuelle Therapie festgelegt werden.

3.5.1. HCC-Patienten ohne Leberzirrhose

3.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit potentiell resektablem HCC ohne Zirrhose sollen reseziert werden.
Level of Evidence **2a**	Leitlininienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.35.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Beurteilung der Resektabilität soll durch einen in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen.
	starker Konsens

Hintergrund

Gemäß der aktuellen AASLD und NCCN-Leitlinie sollen primär resektable hepatozelluläre Karzinome einer Resektion zugeführt werden. Kriterien der Nicht-Resektabilität sind die nicht-resektable extrahepatische Tumormanifestation, allgemeine Inoperabilität aufgrund der Komorbidität des Patienten, Tumorbefall aller drei Lebervenen sowie fehlende funktionelle Reserve [1, 198]. Insbesondere die Größe des Tumors alleine ist nur in Ausnahmefällen ein Ausschlusskriterium, entscheidend ist die Lage des Tumors in Bezug zu den Gefäßen. Besonders bei großen Tumoren können gut atypische Resektionen durchgeführt werden, hierbei wird möglichst viel Lebergewebe belassen und der Patient verliert nur wenig funktionelles Lebergewebe. In nicht zirrhotischen Lebern beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch nur 40-60%, da hier meist eine aggressivere Tumorbiologie vorliegt. Prognostische Faktoren für ein Rezidiv in nicht zirrhotischen Lebern sind der Residualtumorstatus, die Gefäßinvasion und das Tumorgrading [199-201].

Potentiell resektable Tumoren können bei Primärdiagnose aufgrund eingeschränkter funktioneller Reserve oder nicht möglicher R0 Resektion ggf. neoadjuvant behandelt werden (transarterielle Chemoembolisation [TACE]). Die Beurteilung der chirurgischen Resektabilität muß durch eine interdisziplinäre Konferenz mit einem in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen.

In Einzelfällen kann bei Patienten ohne Leberzirrhose nach Vorstellung in einem Leberzentrum ein irresektables HCC < 5cm abladiert werden. Bei Nicht-Resektabilität mit HCCs < 5cm kann die Radiofrequenz-Ablation durchgeführt werden. Für 3 cm > HCC < 5 cm sollte eine neoadjuvante Embolisation vor Ablation durchgeführt werden. Dedizierte Studien zur RFA von HCCs bei Patienten ohne Leberzirrhose liegen nicht vor. In der retrospektiven Kohortenstudie von Nishikawa et al. wurden Patienten mit solitärem HCC < 3cm mit RFA (n = 35) oder chirurgischer Resektion (n = 19) behandelt.

Die Ergebnisse zeigen lediglich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben [202].

Optimierte Bildgebung zur Operationsplanung notwendig

Zur Planung der operativen Therapie ist eine optimierte Bildgebung notwendig. Standard ist – über das Staging CT-Thorax/Abdomen hinaus – eine 3-Phasen-CT der Leber. Weiterhin ist als komplementäre Bildgebung eine dynamische MRT der Leber mit leberspezifischem Kontrastmittel sinnvoll. Hierbei ist eine genaue Definition von Volumen und Lokalisation jeder einzelnen Läsion unter besonderer Berücksichtigung der Lagebeziehung zu angrenzenden Strukturen, wie z.B. Blutgefäßen, Gallenwegen oder Nachbarorganen notwendig. Dies erfolgt mit Hilfe der KM-unterstützten (arterielle und venöse Scanphase) CT oder MRT; der Ultraschall bzw. kontrastmittelverstärkter Ultraschall (contrast enhanced ultrasound = CEUS) soll komplementär durchgeführt werden [203].

Bedeutung des Sicherheitsabstands zum Tumor

Bei einer potentiell kurativen Resektion des HCCs hat der früher geforderte weite Sicherheitsabstand von 2 cm in Studien keinen Vorteil bezüglich eines lokalen Rezidivs gezeigt [204]. Allerdings konnte in einer Studie speziell bei kleineren Tumoren (HCC < 2 cm) gezeigt werden, dass der weitere Sicherheitsabstand v.a. auch beim Vorliegen von Mikrometastasen einen Überlebensvorteil bringt [205]. Ursächlich für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist möglicherweise eine unterschiedliche Tumorbiologie, da langsam wachsende große Tumoren oft ein weniger aggressives Wachstum haben als kleinere Tumoren mit Satellitenherden oder Mikrometastasen. Ein weiterer „Sicherheitsabstand“ zur Resektionsfläche kann auch durch zusätzliche intraoperative Thermoablation erreicht werden.

Auch Re-Resektionen bei Rezidiven sind sinnvoll, da auch hier, insbesondere bei nicht extrahepatischem Tumorwachstum, 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 80% erreicht werden können. Hierbei konnte in einer großen multivariaten Analyse gezeigt werden, dass die Re-Resektion die Therapie der Wahl bei Patienten ist, bei denen primär ein Herd reseziert wurde, die ein Jahr lang rezidivfrei waren und die keine portale Infiltration zeigen (5,5 Jahre medianes Überleben, wenn alle Kriterien erfüllt vs. 3,4 Jahre, wenn mindestens ein Kriterium fehlte) [206].

Fibrolamelläres Karzinom

Das fibrolamelläre Karzinom (FLC) ist eine seltene Sonderform des HCCs mit besonderen pathologischen Merkmalen und aggressiver Tumorbiologie, welches typischerweise bei jungen Patienten auftritt. Zumeist liegt keine Hepatitis oder Zirrhose zugrunde. Die wenigen publizierten Daten zeigen ein 5-Jahres-Überleben von 37-76%. Allerdings liegt das rekurrenzfreie 5-Jahres-Überleben nur bei 18%. Lymphknotenmetastasen sind ein negativer prognostischer Faktor. Das mediane Überleben ohne Resektion liegt bei 12 Monaten [207]. Da späte Rezidive häufig sind, sollten auch Re-Resektionen durchgeführt und ggf. – bei fehlendem Lymphknotenbefall – auch eine Transplantation erwogen werden, da keine anderen effektiven Therapiestrategien für das FLC bestehen [208].

3.5.2. Patienten mit Leberzirrhose und einem HCC

3.5.2.1. Transplantation

3.36.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3**	Das gesicherte HCC ist innerhalb der "Mailand-Kriterien" (ein Herd < 5cm, maximal 3 Herde < 3cm) eine Indikation für die Lebertransplantation.
	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.37.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei Tumoren außerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Transplantation erwogen werden.* * Hierbei müssen die Richtlinien der Bundesärztekammer beachtet werden.
	starker Konsens

3.38.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen von extrahepatischer Tumormanifestation oder makroskopischer Gefäßinvasion soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 4	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.39.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Patienten mit einem HCC, Leberzirrhose und potentiell resektablen/abladierbaren Tumoren sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.
	starker Konsens

Hintergrund
Die Lebertransplantation ist grundsätzlich eine therapeutische Option, die nicht nur das HCC behandelt, sondern zusätzlich auch die zugrunde liegende Leberzirrhose.
Bei allen Patienten mit HCC in Zirrhose und potentiell resektablen / abladierbaren Tumoren innerhalb der Mailand-Kriterien (1 Herd < 5cm, maximal 3 Herde < 3 cm) besteht grundsätzlich die Indikation für eine Lebertransplantation und diese sollten daher in einem Lebetransplantationszentrum vorgestellt werden [1]. Am Transplantationszentrum kann dann interdisziplinär mit Hepatologie, Chirurgie und Radiologie die Indikation zur Transplantation gestellt werden. Prinzipiell sollte die Vorstellung im Transplantationszentrum möglichst zeitnah erfolgen. Patienten mit nachgewiesenem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien können im Rahmen von Eurotransplant eine Standard Exception erhalten, das heißt sie erhalten Extrapunkte mit zunehmender Wartezeit.

Als absolute Ausschlusskriterien gelten gemäß der aktuellen AASLD-Leitlinie die weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die leberübergreifende Tumorausdehnung, die makrovaskuläre Infiltration oder eine Fernmetastasierung [1]. Darüber hinaus ist die grundsätzliche Eignung zur Lebertransplantation vor dem Hintergrund des allgemeinen Morbiditätsprofils des Kandidaten zu beachten. Basierend auf internationalen Studiendaten ist die Lebertransplantation bei Anwendung von restriktiven Kriterien mit Überlebensraten von 70% 5-Jahres-Überleben gekennzeichnet. Diese sog. „Mailand-Kriterien“ beinhalten eine Tumorlast, die durch einzelne Tumoren von bis zu 5 cm oder maximal 3 Tumoren bis zu 3 cm in Abwesenheit von makrovaskulärer Invasion gekennzeichnet sind [190, 209-212]
Diese Patienten können im Eurotransplant-Bereich für eine Lebertransplantation gelistet werden. Sie erhalten hierfür eine standardisierte, akzeptierte Sonderregelung (SE; siehe unten). Hierbei muss der Tumor durch mindestens eine der drei folgenden Methoden nachgewiesen werden:

1. Biopsie

2. AFP > 400 (* den Auflagen von Eurotransplant entsprechend) und Hypervaskularisation in einer Bildgebung

3. Hypervaskularisation in zwei Bildgebungsverfahren.

Diese so selektionierten Patienten erreichen 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70% und eine Lokalrezidivrate von unter 15%. Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien können zwar gelistet werden, erhalten die Sonderregelung für HCC jedoch nicht. Weitere prognostische Kriterien sind die sogenannten UCSF (University of California San Francisco)-Kriterien. Diese fordern eine Tumorgröße < 6,5 cm bei einem solitären Herd, weniger als 3 HCC-Herde mit einem Maximaldurchmesser des größten Herdes von < 4,5 cm oder einer maximalen Summe der addierten Tumordurchmesser < 8 cm. Auch mit diesen Kriterien können 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70% erreicht werden [213].

Die Lebertransplantation bei Patienten mit ausgeweiteten Kriterien wurde in kleinen internationalen Serien untersucht. Diese Analysen zeigen Überlebensraten von ca. 50%, sind aber durch die Analyse von explantierten Lebern (Informationen, die zum Zeitpunkt der Listung nicht verfügbar sind), retrospektiven Datensammlungen und geringe Fallgrößen gekennzeichnet, so dass belastbare Einschätzungen zum Nutzen der Lebertransplantation mit ausgeweiteten HCC-Kriterien vor dem Hintergrund des Organmangels und der Abwägung gegenüber anderen Indikationsgruppen aktuell nicht

wissenschaftlich ausreichend fundiert sind. Alternative Konzepte für „extended HCC criteria“ sind publiziert, aber bislang nicht validiert [211, 214]

Lebendspende-Transplantationen sind eine Option für Patienten, bei denen ein Tumorprogress innerhalb der nach Allokationsrichtlinien zu erwartenden Wartezeit auf der Warteliste mit dem Risiko der Entlistung befürchtet werden muss. Durch eine Leber-Lebendspende lässt sich die Wartezeit vermeiden, und damit der mögliche Tumorprogress verhindern. Darüber hinaus entlastet es den limitierten Pool an postmortalen Spenderorganen. Da das potentielle Komplikationsrisiko für den Spender in erfahrenen Zentren relativ gering ist, sollte diese Möglichkeit bei nicht Vorhandensein eines geeigneten postmortalen Spenders bzw. zu langer zu erwartender Wartezeit evaluiert werden. Die Komplikationen und das Überleben nach Lebendspende sind für den Empfänger mit der postmortalen Spende vergleichbar. Allerdings kann die Lebendspende – im Gegensatz zur postmortalen Spende - beim klinisch stabilen Patienten zum optimalen Zeitpunkt erfolgen und bietet daher einen entscheidenden Vorteil gegenüber der postmortalen Spende. Ausreichende Daten zur vergleichenden Beurteilung dieser Option auch bezüglich ausgeweiteter Indikationskriterien über die „Mailand-Kriterien“ hinaus liegen aktuell nicht vor.

Welches Therapieverfahren wird bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC, die nicht transplantiert werden können, durchgeführt?

Nicht transplantable Patienten mit Tumoren, die mit potentiell kurativen Verfahren wie der Resektion und/oder der Tumorablation behandelt werden können, werden in 3 Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit 1-3 Tumoren < 3 cm,
- Patienten mit 1-3 Tumoren zwischen 3 und 5 cm,
- Patienten mit 1 Tumor > 5 cm.

3.5.2.2. Patienten mit 1-3 Tumoren < 3 cm

3.40.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei 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) sollte bei bis zu 3 HCC-Herden < 3cm eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder eine Resektion durchgeführt werden
	starker Konsens

3.5.2.3. Patienten mit 1-3 Tumoren 3-5 cm

3.41.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei 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) sollte bei bis zu 3 HCC-Herden > 3 cm und < 5 cm eine individuelle Abwägung zwischen Radiofrequenz-Ablation (RFA) und Resektion interdisziplinär erfolgen.
	starker Konsens

3.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei 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) soll, wenn bei einem HCC-Herd > 3cm und < 5 cm eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) durchgeführt wird, vorher embolisiert werden.
Level of Evidence **1a**	De Novo : [215] [216] [217] [218] [219] [220]
	starker Konsens

3.5.2.4. Patienten mit Tumoren > 5 cm

3.43.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **GCP**	Bei CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und ohne portale Hypertension, geeigneter Lokalisation und ausreichender Leberreserve kann bei einer Tumorgröße > 5 cm eine Resektion durchgeführt werden.
	starker Konsens

3.44.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Resektabilität wird bestimmt durch anatomische und funktionelle Kriterien. Die Indikation zur Resektion orientiert sich an der lokalen Resektabilität, den Behandlungsmöglichkeiten eines evtl. extrahepatischen Tumorwachstums und an der allgemeinen Operabilität. Die Resektabilität soll durch einen erfahrenen hepatobiliären Chirurgen festgestellt werden.

Hintergrund

Leberresektion in Zirrhose
Die Resektion eines HCCs in Zirrhose setzt eine sorgfältige Patientenevaluation voraus. Analog der NCCN-Leitlinie kommen Patienten in gutem klinischen Allgemeinzustand mit CHILD-A-Zirrhose für die Resektion des HCCs in Betracht (BCLC-Stadium 0) [198]. Das Vorliegen einer portalen Hypertension (Aszites, Thrombozyten < 100.000, Splenomegalie) ist kein alleiniges Ausschlusskriterium für die Resektion, erhöht jedoch das operative Risiko [198]. Hierbei muss im Hinblick auf das Ausmaß der portalen Hypertension im Einzelfall eine Nutzen-Risiko-Analyse der Resektion als alleiniger kurativer Therapieansatz durchgeführt werden. Im Zweifelsfall kann hierfür eine explorative Laparoskopie zur makroskopischen Beurteilung der Leber hilfreich sein. Insbesondere das Vorhandensein von Aszites präoperativ weist jedoch auf einen protrahierten und somit komplizierten postoperativen Verlauf hin.
Die funktionelle Resektabilität soll die ausreichende postoperative Leberfunktion und die portale Hypertension berücksichtigen.

In einer gesunden Leber sind hierfür 25-30% des Leberparenchyms funktionell ausreichend, bei einer CHILD-A-Zirrhose werden jedoch mehr als 40% benötigt. Verschiedene Verfahren zur Evaluation der Leberfunktion über das Child-Pugh-System hinaus wie der Indocyanin-Grün-Test [221] oder der Limax-Test [222] sind entwickelt worden, konnten sich aber bisher in der Routine noch nicht durchsetzen. Um möglichst parenchymsparend zu operieren, ist die Durchführung nicht anatomischer Resektionen sinnvoll, da sich kein Unterschied bzgl. der Rezidivhäufigkeit gezeigt hat. Letztendlich ist für die Resektabilität die Einschätzung eines erfahrenen Leberchirurgen in enger Absprache mit dem Hepatologen entscheidend.

Ergebnisse nach Resektion von HCC in Zirrhose.
Die besten Ergebnisse finden sich nach Resektion von kleinen und solitären HCC-Herden in Zirrhose. Hierbei kann in selektionierten Patientengruppen ein 5-Jahres-Überleben von 30-50% erreicht werden [223-225]. In einer aktuellen japanischen Registeranalyse mit mehr als 20.000 Patienten lag das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben bei 22%. Hierbei zeigt sich die Tumorgröße (> 5cm) und die Differenzierung prognosebestimmend [226]. In anderen Studien sind neben der Tumorgröße ein AFP > 1.000 µg/l, das Vorliegen einer R1-Situation nach Resektion sowie eine microvaskuläre Infiltration Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv [227-228]. Da u.a. die microvaskuläre Infiltration nicht präoperativ bestimmt werden kann, sind hier neue diagnostische Tests notwendig, um eine bessere Prognose- und somit Therapiebestimmung durchführen zu können.

Lokal Ablative Verfahren.

3.45.	Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Radiofrequenz-Ablation (RFA) sollte als Standardmethode der perkutanen Lokalablation des HCCs betrachtet werden.
Level of Evidence **2b**	De Novo: [229] [230]
	starker Konsens

Hintergrund:

Zahlreiche Ablationstechniken wie die perkutane Mikrowellenablation (MWA) [229] Laserablation (LA) [230] oderr „high intensity focused ultrasound“ (HIFUS) [231] werden klinisch zur Therapie des HCCs eingesetzt. Die Anwendung dieser Techniken wurde in der Literatur beschrieben, jedoch existieren bisher keine vergleichenden Daten mit der Resektion als aktuellem Goldstandard der Lokaltherapie. Nach der aktuellen Datenlage scheint die RFA der MWA zur lokalen Ablation des HCCs überlegen zu sein. Aufgrund der spärlichen Daten sollte die RFA als Standardmethode der perkutanen Lokalablation betrachtet werden [229]. Die gute Wirksamkeit der RFA als alleinige Behandlungsform von HCC-Herden innerhalb der Mailand-Kriterien und bei einer Child-Pugh-A-/-B-Leberzirrhose illustrierten Lencioni et al. in einer prospektiven, intention-to-treat Studie bei 206 Patienten [232]. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten betrugen für die gesamte untersuchte Kohorte 97%, 67% und 41% mit einem medianen Überleben von 49 Monaten. Bei den tatsächlich mittels RFA behandelten Patienten (n = 187) wurden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 97%, 89% und 48% ermittelt. Das mediane Überleben betrug hier 57 Monate. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant. Das Überleben der Patienten erwies sich als abhängig vom Child-Pugh-Stadium und der Multifokalität der HCC-Herde. Die Patientengruppe mit Child-Pugh-A-Zirrhose (n = 144) zeigte 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 100%, 76% und 51%, versus 89%, 46% und 31% für Patienten mit Child-Pugh-B-Zirrhose (p = 0,0006). Auch der Vergleich zwischen Patienten mit singulärem und multifokalem HCC ergab einen signifikanten Überlebensvorteil (p = 0,0133) für die Patienten mit der geringeren Anzahl an Tumormanifestationen. Eine stark selektionierte Untergruppe mit einer geringen Zirrhose (Child-Pugh-A) und nur einem singulären HCC-Herd zeigte mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 100%, 89% und 61% und einem medianen Überleben

von 65 Monaten das günstigste Ergebnis. Eine Gefahr stellt die Tumorzellverschleppung bei perkutanen, lokalablativen Verfahren, insbesondere bei subkapsulär gelegenen Herden, dar. Hier beschrieben Llovet et al. ein Verschleppen von Tumorzellen im Bereich des Nadeltraktes in 12,5% der Fälle [233], gegenüber 0,3% im Übersichtsartikel von Mulier et al. [234] und 0,5% in einer Studie von de Baere et al. [235]. Dieser Gefahr kann durch eine Koagulation des Stichkanals vorgebeugt werden. Patienten mit subkapsulärem HCC sollten daher in spezialisierten RF-Zentren behandelt werden.

Insgesamt ist die RFA ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren. In einer großen retrospektiven Analyse publizierter Arbeiten zur RFA von Lebertumoren konnten Mulier et al. bei insgesamt 3.670 Ablationen in 2.898 Patienten eine Mortalität von 0,5% ermitteln. Blutungen traten in 0,8% der Fälle auf, ein subkapsuläres Leberhämatom bei 0,6%, Gallengangsverletzungen bei 0,6%, Verletzung angrenzender Organe bei 0,5% und Leberversagen bei 0,4% der mit RFA therapierten Patienten [234].

RFA und Resektion

In den frühen 1990er Jahren wurde die RFA klinisch zur Therapie des HCCs eingeführt [236]. Aufgrund der vielsprechenden frühen Ergebnisse hat sich diese Technik schnell verbreitet und weiterentwickelt. Derzeit ist die RFA die am besten untersuchte perkutane Ablationstechnik zur Behandlung des HCCs. In zahlreichen nicht randomisierten Fallserien wurde die Effektivität der RFA zur Therapie des HCCs untersucht. Typischerweise wurden Patienten mit einem bis drei HCC-Herden ≤ 3 cm oder einzelne HCC-Herde < 5cm in diese Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse sind inhomogen. Manche Autoren berichteten über signifikante Unterschiede im Überleben, während andere Untersuchungen keine diesbezüglichen Unterschiede fanden. Beide Studien, die Vorteile für die Resektion berichteten, wiesen ein offensichtliches Selektions-Bias auf, da in diesen Untersuchungen signifikant mehr Patienten mit nur einem HCC-Herd und Stadium CHILD-Pugh-A operiert wurden [237-238]. Die einzige Studie, welche die Resektion mit einer Kombination von Embolisation und RFA untersucht hat, zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren [215]. In derselben Untersuchung wurde über eine sehr niedrige Lokalrezidivrate von nur 2,9% berichtet. Dies ist möglicherweise auf den additiven Effekt der Embolisation zurückzuführen. Bei Tumoren < 3cm bringt die Kombination von Embolisation und RFA möglicherweise keinen Überlebensvorteil, während in einer aktuellen prospektiv randomisierten Studie für Tumoren mit einem Durchmesser von 3,1 - 5,0 cm ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination aus Chemoembolisation und RFA gezeigt werden konnte [216]. Daraus folgt, dass bei Vorliegen eines HCCs > 3cm in einer zirrhotischen Leber der RFA eine Embolisation vorgeschaltet werden sollte, während die Embolisation bei HCC < 3cm vor einer RFA nicht erforderlich ist. Die neoadjuvante Chemoembolisation vor Resektion ist sicher und lokal effektiv, jedoch sind die Daten zum Überleben widersprüchlich [217]. Somit kann eine neoadjuvante Chemoembolisation vor Resektion in ausgewählten Fällen erfolgen, kann jedoch nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

Im Vergleich zur Resektion berichten nach RFA alle Studien über höhere lokale Rezidivraten - allerdings ohne Überlebensnachteile - was nicht die Therapieentscheidung beeinflussen sollte, da entsprechend der AASLD das Gesamtüberleben beim HCC in der zirrhotischen Leber der entscheidende Parameter ist [196]. Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse, die einen Teil der o.g. Studien umfasst, war das gepoolte 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion besser (94,95%, 81,09%, 60,41%) als nach RFA (90,93%, 72,24%, 50,54%) [239]. Die z.T. unterschiedlichen Einschlusskriterien für die jeweiligen Therapiearme weisen auf einen

Selektions-Bias hin. Weiterhin fehlen aktuelle vergleichende Daten in der Analyse [202]. Für die Behandlung von Rezidiven nach vorangegangener Leberteilresektion erscheint die RFA der erneuten Resektion ebenbürtig mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überleben von 89,7%, 56,5%, und 35,2% nach Re-Resektion bzw. 83,7%, 43,1%, und 29,1% nach RFA (p = 0,48) [239] .

Aktuell liegen zwei RCTs vor, die ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse berichten. Während Chen et al. (n = 161) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens bei HCC ≤ 5 cm fanden [240], berichteten Huang et al. im Vergleich zur Resektion über ein schlechteres Überleben nach RFA [241]. In der Interpretation dieser Daten sind relevante Verletzungen der Studienprotokolle zu beachten, so kam es zum Beispiel bei Chen et al. zu einer relevanten Konversionsrate von RFA zur Resektion. In der Studie von Huang waren in der RFA-Gruppe deutlich mehr multiple HCCs versus eher solitäre HCCs in der Resektion-Gruppe. Unabhängig davon wurde wiederum in beiden Studien über eine signifikant höhere Rate von Lokalrezidiven nach RFA berichtet. Dementsprechend resultierte die RFA in einer höheren Re-Interventionsrate, allerdings bei gleichzeitig signifikant niedrigerer Komplikationsrate.

Entsprechend dem minimal-invasiven Charakter der RFA waren die Komplikationsraten nach RFA durchgehend niedriger als nach der Resektion. In einer aktuellen Metaanalyse werden die Komplikationsraten mit 6,58% für die RFA und 28,21% für die Resektion angegeben [242]. In den beiden bisher verfügbaren RCTs waren diese Unterschiede statistisch signifikant mit Komplikationsraten von 27,8% nach Resektion vs. 4,3% nach RFA in der Studie von Huang et al. bzw. 55,6% vs. 4,2% in der Untersuchung von Chen et al. ($p < 0.05$) [240-241]. Hinzu kommt eine deutlich längere Hospitalisierung nach Resektion im Vergleich zur RFA.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der portalen Hypertension sind HCCs < 5 cm im Vergleich zur chirurgischen Resektion häufig komplikationsarmer mittels perkutaner RFA zu therapieren. Entsprechend den unterschiedlichen Studien ist der Überlebensvorteil der Resektion gegenüber der RFA nur zum Teil nachweisbar.

Die Entscheidung, ob eine Resektion oder RFA durchgeführt werden soll, ist wesentlich vom Ausmaß der portalen Hypertension abhängig. Das heißt, je höher der Grad der portalen Hypertension, umso mehr muss mit Komplikationen bzw. Dekompensation der Zirrhose nach Resektion gerechnet werden. Darüber hinaus müssen die Komorbiditäten und das Alter des Patienten, also insgesamt des perioperative Risiko, in die Entscheidung mit einbezogen werden. Es sollte also individuell das perioperative Risiko mit der in einigen Studien gezeigten langfristig geringeren Rezidivrate nach Resektion im Vergleich zur weniger invasiven RFA abgewogen werden. Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, bei Vorhandensein mehrerer Herde mit ungünstiger zentraler Lage in verschiedenen Segmenten eine RFA statt einer Resektion durchzuführen, auch bei geringem operativem Risiko. Sinnvoll sind in diesen Zusammenhang auch Kombinationsverfahren aus Resektion und intraoperativer Ablation zusätzlicher kleiner zentraler Herde. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit von Chirurgie und Radiologie, insbesondere mit intraoperativem kontrastmittelgestütztem Ultraschall (CEUS) zur Detektion der Herde, wichtig. Weiterhin sollte neben der Lage die Anzahl und Größe der Herde in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich entsprechend der aktuellen Datenlage keine eindeutige Aussage zugunsten der Resektion oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) treffen, daher stehen in der aktuellen Leitlinie der NCCN beide Verfahren gleichberechtigt nebeneinander [198]. Beide Methoden sind akzeptabel zur Therapie kleiner HCCs (< 5 cm) in zirrhotischen Lebern. Bei HCC-Herden > 3 cm sollte der RFA eine Embolisation

vorgeschaltet werden. Embolisat, Zytostatika und Timing dieser Embolisation sind bisher in der Literatur nicht definiert. Zentrale kleine Läsionen in Zirrhose sind hingegen häufig einfacher mittels RFA zu therapieren. Die Anwendbarkeit der RFA ist jedoch ebenso wie die Resektion von der Lage der Tumorherde in Bezug zu den Lebergefäßen abhängig und soll interdisziplinär im Tumorboard evaluiert werden.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Fallserien zur RFA kleiner HCCs (< 5 cm) bei potentiell resektablen Tumoren in zirrhotischen Lebern.

Autor	Methode	Patienten [n]	Überleben			p	Lokalrezidiv [%]	Distantes Intrahepatisches Rezidiv [%]
			1J [%]	3J [%]	5J [%]			
Vivarelli 2004 [238]	Resektion	79	83	65	n.a.	0.002	n.a.	n.a.
	RFA	79	78	33	n.a.		15,2	32,9
Hong 2005 [243]	Resektion	93	97.9	83.9	n.a.	0.240	2,1	43,0
	RFA	55	100	72.7	n.a.		18,2	40,0
Montorsi 2005 [244]	Resektion	40	84	73	n.a.	0.139	0	30
	RFA	58	85	61	n.a.		18,9	34,5
Cho 2005 [245]	Resektion	61	98.3	77.4	n.a.	0.77	9,8	32,8
	RFA	99	95.8	80.0	n.a.		18,2	28,3
Ogihara 2005 [246]	Resektion	47	75	65	31	n.s.	2	28
	RFA	40	78	58	39		10	25
Lu 2006 [247]	Resektion	54	91.3	86.4	n.a.	0.808	0	16,7
	RFA	51	93.5	87.1	n.a.		0	27,5
Lupo 2007 [248]	Resektion	42	91	57	43	0.824	2,7	n.a.
	RFA	60	96	53	32		5,4	n.a.
Takahashi 2007 [249]	Resektion	53	n.a.	n.a.	70.4	0.561	n.a.	73,2
	RFA	171	n.a.	n.a.	76.8		17	85,3
Yamakado 2008 [215]	Resektion	62	97	93	81	0.870	0	34,4
	RFA & TACE	104	98	94	75		2,9	31,7
Guglielmi 2008	Resektion	91	84	64	48	0.01	n.a.	n.a.

Autor	Methode	Patienten [n]	Überleben			p	Lokalrezidiv [%]	Distantes Intrahepatisches Rezidiv [%]
			1J [%]	3J [%]	5J [%]			
[237]	RFA	109	83	42	20		n.a.	n.a.
Abu Hilal 2008 [250]	Resektion	34	91	n.a.	56	0.302	4	57
	RFA	34	83	n.a.	57		30	30
Santambrogio 2009 [251]	Resektion	78	93	85	54	0,163	6,4	44,9
	RFA	74	88	66	41		23	44,6
Nishikawa 2011 [202]	Resektion	50	100	78	67,8	0,521	n.a.	n.a.
	RFA	127	94,2	75,8	56,4		n.a.	n.a.

n.a. = nicht berichtet, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 15: Zusammenfassung der vergleichenden RCTs von RFA und Resektion kleiner HCCs bei Leberzirrhose.

Autor	Methode	Patienten [n]	Überleben			p	Lokalrezidiv [%]	Distantes Intrahepatisches Rezidiv [%]
			1J [%]	3J [%]	5J [%]			
Chen 2006 [240]	Resektion	90	93.3	73.4	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.
	RFA	90	94.4	68.6	n.a.		n.a.	n.a.
Huang 2010 [241]	Resektion	115	98.3	92.2	75.5	0.001	4.3	33.0
	RFA	115	87	69.6	54.8		8.7	49.6

n.a. = nicht berichtet n.s. = nicht signifikant

Tabelle 16: Zusammenfassung der Fallserien zur lokalen Ablation (außer RFA und PEI) kleiner HCCs bei Leberzirrhose.

Autor	Methode	Patienten [n]	Überleben			p	Lokalrezidiv [%]	Distantes Intrahepatisches Rezidiv [%]
			2J [%]	3J [%]	5J [%]			
Xu 2005 [252]	RFA	84*				0.0737	n.a.	74.6
	MWA	53*					n.a.	
Lu 2005 [253]	RFA	5	47.2	37.6	n.a.	0.12	20,9	75.6
	MWA	49	61.2	50.5	n.a.		11.8	69.4
Ferrari 2007 [230]	RFA	40	75.0	61.3	40.9	0.3299	17.5	5.0
	LA	41	70.4	56.6	22.9		19.5	7.3
Ohmoto 2009 [229]	RFA	34	83	70	n.a.	0.018	9	65
	MWA	49	70	49	n.a.		19	78

n.a. = nicht berichtet

*mOS 35 Monate. für Mikrowellenablation (MWA), 23,5 Monate. für RFA, p = 0.07.

3.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) geeignet sind.
Level of Evidence **1a**	De Novo: [254] [255] [256] [257] [258] [259]
	starker Konsens

Hintergrund

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist das älteste klinisch eingesetzte perkutane Verfahren zur Therapie des HCCs. Wenige Fallserien zeigten, dass die PEI im Vergleich zur Resektion von kleinen HCCs bis zu 3 cm in zirrhotischen Lebern effektiv ist [260-263]. In diesen nicht-randomiserten Studien konnte für die Behandlung von HCCs ≤ 3 cm kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens gezeigt werden. Diese Daten sind jedoch vorsichtig zu interpretieren, da diese retrospektiven Studien nicht randomisiert waren und v.a. keine Langzeitdaten (≥ 5 Jahre) berichtet wurden. In einer dieser Studien scheint außerdem ein relevanter Unterschied zwischen den untersuchten Populationen vorzuliegen [262], während eine andere Untersuchung einen Trend zugunsten der Resektion zeigte [260].
Daneben wies die Analyse eines Registers aus Japan auf ein besseres Überleben nach Resektion im Vergleich zur PEI hin [264]. Dementsprechend können diese Techniken nicht als gleichwertig betrachtet werden und die Resektion ist als der PEI überlegen zu betrachten.
Gemäß der "European Association for the Study of the Liver" aus dem Jahr 2001 wurde die PEI als Standard zur Therapie inoperabler Patienten bzw. nicht resektabler HCCs empfohlen [265]. Infolge der Empfehlung des BCLC-Staging-Systems aus dem Jahr 2005, PEI oder RFA bei CHILD-Pugh-A-/-B-Patienten mit bis zu 3 HCCs ≤ 3cm einzusetzen [266], ergab sich der Bedarf, beide Techniken direkt zu vergleichen. Frühe, nicht-randomisierte Vergleiche zeigten eine höhere Rate kompletter Tumornekrosen bei weniger Therapiesitzungen nach RFA im Vergleich zur PEI [254, 267]. In der Folge erschienen mehrere RCTs zum Vergleich von RFA und PEI zur Therapie kleiner HCCs [255-258, 268]. In randomisierten kontrollierten Studien zur Beurteilung der Effektivität von RFA und PEI konnte die komplette initiale Tumornekrose in 77-100% der Tumoren < 3 cm [269] und in 96% der Fälle bei HCCs < 4 cm erreicht werden [256]. Insgesamt war in beiden 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 HCCs kleiner 2 cm auf 13% bei HCCs zwischen 3-4 cm [256]. Lencioni et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Studie, dass die RFA (n = 52) der PEI (n = 50) bzgl. des rezidivfreien Überlebens überlegen ist [255]. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betrugen 100% und 98% in der RFA-Gruppe, sowie 96% und 88% in der PEI-Gruppe. Diese Unterschiede erreichten nicht das Signifikanzniveau. Bei der Auswertung in Bezug auf das lokalrezidivfreie 1- und 2-Jahres-Überleben hingegen demonstrierten die Autoren mit 98% und 96% für die RFA versus 83% und 62% für die PEI einen signifikanten Unterschied. In einer Multivariaten-Analyse erwies sich die RFA

als unabhängiger prognostischer Faktor (p = 0,015) für ein längeres rezidivfreies Überleben.
Diese Daten wurden in einer aktuellen Meta-Analyse aufbereitet [259]. Bei 701 Patienten zeigte die RFA im direkten Vergleich zur PEI ein signifikant besseres 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben (OR = 1,92 (CI1, 35 – 2,74)). Die RFA zeigte außerdem eine deutlich geringere Rate an Lokalrezidiven (OR = 0,29 (CI 0,18 – 0,47)). Beide Techniken unterschieden sich nicht hinsichtlich Komplikationen und Nebenwirkungen. Aufgrund der steigenden Zuverlässigkeit der RFA, reproduzierbare und vorhersagbare Koagulationsnekrosen zu generieren, und der Tatsache, dass die RFA deutlich weniger Interventionen zur kompletten Tumorablation benötigt als die PEI [267], hat die RFA die PEI in den meisten Zentren verdrängt. Dementsprechend hat die PEI keine Rolle in der Therapie von HCCs, die für eine Resektion oder RFA geeignet sind.

3.5.2.5. Ablationsverfahren

3.5.2.5.1. Technik

Die RFA kann über einen perkutanen, laparoskopischen oder offenen Zugang erfolgen.

Die Evidenz zur Ablation basiert im Allgemeinen auf Kohortenuntersuchungen. In den meisten dieser Studien wurde der Einfluss unterschiedlicher Führungs- und Monitoringtechniken nicht untersucht.

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 Tumorresektion nicht geeignet sind oder ein erhöhtes Operationsrisiko (z.B. aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose) aufweisen, in Betracht gezogen werden [270]. Der perkutane Zugang ist bei Patienten mit Tumoren kleiner als 5 cm, welche im Ultraschall, CT oder MRT sichtbar sind, zu favorisieren. Bei Patienten mit größeren Läsionen kann präinterventionell ein temporärer Verschluss des hepatischen Zuflusses mittels Embolisation oder Ballonokklusion in Erwägung gezogen werden [219, 271].

Vorteile der perkutanen RFA gegenüber einem laparoskopischen oder offenen Zugang umfassen:

1. Reduktion von Morbidität und Mortalität
2. Kostenreduktion
3. Reduzierte post-operative Schmerzen
4. Kürzerer Krankenhausaufenthalt
5. Durchführbarkeit häufiger in Sedierung als in Allgemeinanästhesie
6. Durchführbarkeit als ambulanter Eingriff.

Nachteile der perkutanen RFA:

1. Limitiert durch die Qualität der Sichtbarkeit der Läsion und der Wahl des bildgebenden bzw. -steuernden Verfahrens
2. Läsionen mit subdiaphragmaler Lage oder räumlicher Nähe zum Herzen können nur schwer oder gar nicht zugänglich sein

3. Understaging aufgrund der fehlenden intraoperativen Leberinspektion und des fehlenden intraoperativen Ultraschalls.

Sowohl der laparoskopische als auch der offene Zugang für die RFA ermöglichen eine präzise Platzierung der Sonden in allen acht Segmenten der Leber. Dabei ist der intraoperative Ultraschall (IOS) von wesentlicher Bedeutung für die korrekte Sondenplatzierung im Tumor [272-273].

Die laparoskopisch gesteuerte RFA ist technisch anspruchsvoll und sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. In einem einzelnen Zentrum wurden Patienten mit bis zu sieben HCC-Herden mit einer Größe von bis zu 7 cm behandelt [272]. Dabei waren weder das Gesamtüberleben noch das krankheitsfreie Intervall von Läsionsgröße oder -zahl abhängig. Über einen laparoskopischen Zugang ist eine präzisere Platzierung der Applikatoren nahe großer intrahepatischer Blutgefäße möglich. Darüber hinaus kann mit Hilfe des IOS ein genaues Tumorstaging erfolgen, sowie die Inspektion der Peritonealhöhle zur Detektion einer möglichen extrahepatischen Tumormanifestation. Der laparoskopische Zugang wird zuweilen für oberflächlich gelegene Tumoren mit Beteiligung der Leberkapsel empfohlen. Die angrenzenden Organe können dabei auf leichte Weise geschützt werden [274].

Der offene Zugang ermöglicht eine visuelle und taktile Kontrolle der Sondenpositionierung und sollte bei Patienten mit großen Tumoren (> 4-5 cm) / und oder multiplen Läsionen angrenzend an wesentliche intrahepatische Blutgefäße in Betracht gezogen werden [273, 275]. Bei Patienten mit Läsionen, die für eine Ablation zu groß sind oder welche eine enge Lagebeziehung zu großen Blutgefäßen aufweisen, kann ein temporärer Verschluss der leberversorgenden Blutgefäße in Betracht gezogen werden (z.B. Pringle-Manöver). Hierdurch wird der sogenannte „heat sink effect“ nahe großer intrahepatischer Blutgefäße reduziert und eine vollständige Ablation entsprechend lokalisierter Tumoren erreicht. Bei Patienten mit multiplen Tumoren sollte eine Kombination von RFA und Tumorresektion erwogen werden, sofern im Falle einer vollständigen Tumorresektion nicht ausreichend gesundes Restleberparenchym verbleiben würde. In diesen Fällen wird die RFA ergänzend zur Teilresektion der Leber durchgeführt, um gesundes Lebergewebe zu schonen.

Ein offener Zugangsweg für die RFA sollte darüber hinaus bei Patienten mit postoperativen Adhäsionen oder Läsionen mit Kontakt zu empfindlichen Strukturen wie der Gallenblase und des Intestinums in Betracht gezogen werden, da eine Organverletzung durch das „Packen“ mit zum Beispiel Bauchtüchern verhindert werden kann.

3.5.2.5.2. Ansprüche an die Bildgebung zur Interventions-/ Operationsplanung

Aufgaben der prätherapeutischen Bildgebung sind neben der primären Diagnose des Tumorleidens und dem Erfassen einer extrahepatischen Metastasierung die genaue Definition von Volumen und Lokalisation jeder einzelnen Läsion unter besonderer Berücksichtigung der Lagebeziehung zu angrenzenden Strukturen, wie z.B. Blutgefäßen, Gallenwegen oder Nachbarorganen. Dies erfolgt mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten (arterielle und venöse Scanphase) CT oder MRT; der Ultraschall kann ergänzend durchgeführt werden [203].

Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei:

1. Läsionen mit enger Lagebeziehung zu großen Gefäßen: Gefahr der inkompletten Tumorablation angrenzend an Gefäßstrukturen durch

Wärmeverlust aufgrund von Konvektion („heat sink effect"). Der Blutfluss schützt dabei normalerweise die Gefäßwand vor einer thermischen Verletzung.

2. Läsionen an der Leberoberfläche: Die Behandlung dieser Läsionen bedarf ausreichend Erfahrung und ist mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert.

3. Läsionen mit Kontakt zu gastrointestinalen Strukturen: Hohes Risiko einer thermalen Verletzung der Magen- oder Darmwand. Spezielle Techniken, wie die intraperitoneale Injektion von Dextrose oder das Packen mit Bauchtüchern zur Verlagerung des Darmes sollten in Betracht gezogen werden. Im Falle von Adhäsionen der Darmwand mit der Leber kann laparoskopisch eine Adhäsiolyse durchgeführt werden.

4. Läsionen nahe der Gallenblase: Die Behandlung dieser Läsionen bedarf ausreichend Erfahrung und ist mit dem erhöhten Risiko einer iatrogenen Cholezystitis verbunden.

5. Läsionen mit Kontakt zum Leberhilus: Erhöhtes Risiko einer thermalen Verletzung der Gallenwege [276].

3.5.2.5.3. Guidingverfahren für die Ablation / Resektion

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:

1. Tumorvisibilität,
2. Persönliche Präferenz und Erfahrung des Operateurs,
3. Verfügbarkeit: Beinhaltet sowohl Standardmodalitäten als auch dedizierte Werkzeuge für die Echtzeitbildgebung (z.B. CT-Fluoroskopie) und offene MRT-Geräte mit interventionellem Interface [277].

Ultraschall:

a. Zielführung: Der Ultraschall ist das am häufigsten zum Einsatz kommende bildgebende Verfahren um Leberläsionen anzuvisieren. Die Positionierung der Sonden ist unter Echtzeit-Bedingungen möglich. Bei fehlender Visualisierung der Läsionen kann ein KM-Ultraschall (CEUS) zur besseren Abgrenzbarkeit der Herde durchgeführt werden. Läsionen mit enger Lagebeziehung zum Herzen oder Zwerchfell können schwer zugänglich sein. Wenn mehrere Sonden gleichzeitig verwendet werden, kann die Beurteilung der exakten Sondenpositionen unter Umständen erschwert sein.

b. Thermomonitoring: Während der Ablation entwickelt sich eine transiente hyperechogene Zone. Initial kann diese als Orientierung zur Verifizierung der Sondenposition und Beurteilung der frühen Ausdehnung des Ablationsareals herangezogen werden. Im weiteren Verlauf nimmt die Visibilität der Läsionen jedoch aufgrund von Mikrobläschen, welche sich im erhitzten Gewebe bilden, rapide ab. Das großflächige hyperechogene Areal maskiert die Sondenspitze und den Tumor, sodass eine zeitnahe Umpositionierung oder Platzierung einer zweiten Sonde erschwert ist.

c. Postinterventionelle Beurteilung: Fünf bis zehn Minuten nach der Ablation kann das Ansprechen auf die Behandlung mittels CEUS kontrolliert werden. Die

wichtigsten Befunde sind dabei ein Verschwinden des intraläsionalen und periläsionalen (Sicherheitsabstand) KM-Enhancements. Die unmittelbare postinterventionelle Begutachtung reicht jedoch nicht aus, um die Effektivität der Behandlung zu beurteilen, sodass eine Langzeit-Nachbeobachtung obligat ist [273, 278-279].

CT:

a. Zielführung: Sehr geeignetes bildgebendes Verfahren um Leberläsionen anzuvisieren. Die CT ist von Bedeutung insbesondere bei Läsionen und Zugangswegen, die im Ultraschall aufgrund ihrer Lokalisation nicht adäquat eingesehen werden können, oder durch Knochen oder Luft überlagert werden. Oblique oder doppelt-oblique Zugangswege bedürfen dabei einer großen Erfahrung. Die CT-Fluoroskopie ermöglicht eine Sondenplatzierung unter Echtzeit-Bedingungen. Wenn der Tumor auf nativen Bildern nicht sichtbar ist, können ergänzend KM-unterstützte Bilder angefertigt werden, um den Herd besser abzugrenzen. KM-Menge und KM-Serien sind jedoch limitiert. Die CT ist sehr gut geeignet, um mehrere Sonden simultan gezielt zu platzieren.

b. Thermomonitoring: Die Möglichkeiten, das Ablationsareal während der Behandlung zu beurteilen, sind mit Standardtechniken limitiert. Jedoch erscheint eine CT-basierte Temperaturmessung technisch möglich.

c. Postinterventionelle Beurteilung: Die KM-CT kann durchgeführt werden, um den Behandlungserfolg zu beurteilen. Da jedoch die Detektion von Resttumorgewebe eingeschränkt ist, erlaubt die unmittelbar postinterventionelle CT in der Regel keine präzise Aussage. Eine Beurteilung des Ablationsareals im Verlauf ist daher obligat [280-281].

MRT:

a. Zielführung: Normale MR-Scanner sind nicht sehr gut geeignet, um die Sonden zu platzieren bzw. die Sondenlage zu kontrollieren. Die Verwendung normaler RFA-Sonden ist nicht möglich. Die simultane MR-Bildgebung und RFA erfordert komplexes technisches Zubehör, um eine Interferenz zu vermeiden. Offene Scanner ermöglichen einen besseren Zugang zum Patienten. Benutzeroberflächen, welche speziell für die MRT-gesteuerte Platzierung von Sonden entwickelt wurden, erlauben in Kombination mit schnellen MRT-Sequenzen (Bildfrequenz unter einem Bild pro Sekunde) die interaktive Sondenpositionierung unter Echtzeitbedingungen. Die Tumorvisibilität ist in den meisten Fällen aufgrund des hohen Weichteilkontrastes für die Sondenpositionierung ausreichend. In seltenen Fällen kann die Gabe eines leberspezifischen KM zu besseren Abgrenzung des Tumors indiziert sein. Für die MRT werden dezidierte Sonden benötigt, welche von speziellen Anbietern zur Verfügung gestellt werden. Die Sondenlokalisierung basiert auf dem Nachweis von Suszeptibilitätsartefakten, welche durch die Nadelspitze hervorgerufen werden.

b. Thermomonitoring: Die MRT ist derzeit die einzige Bildmodalität mit validierten Techniken zur Echtzeit-Temperaturmessung. Die Thermometrie mittels der sogenannten Protonenresonanzfrequenz (PRF-Methode) erscheint dabei derzeit am vielversprechendsten. Trotz der Möglichkeit, in der MRT Temperaturkarten zu erstellen, stellen diese Messungen eine technische Herausforderung dar. Der klinische Nutzen dieser Verfahren für die RFA ist derzeit noch unbestimmt, und eine Verlaufsbeurteilung basierend auf

Signalveränderungen wird als zuverlässiger Indikator für den Endpunkt der RFA angesehen.

c. Postinterventionelle Beurteilung: Eine Beurteilung des Ablationsergebnisses mit Hilfe der MRT ist unmittelbar postinterventionell möglich. Signalveränderungen auf T2-gewichteten Bildern können das Ablationsareal zuverlässig abbilden [282-283].

Zurzeit wird kein einzelnes Verfahren den idealen Anforderungen in Bezug auf Targeting, Monitoring, Verfügbarkeit und unmittelbare postinterventionelle Beurteilung der Ablation/Resektion gerecht. Für die Ablation kann die Steuerung der Instrumente während der Instrumentenplatzierung mit US, CT oder MRT durchgeführt werden. Für ein exaktes Monitoring und die exakte Lokalisation relevanter Nachbarstrukturen während der Ablation sollte US nicht empfohlen werden. Für die Resektion soll der intraoperative US angewendet werden.

3.5.2.6. Bridgingverfahren und Verfahren zum Downstaging

Interventionelle Therapieverfahren zur Behandlung des HCCs vor einer Lebertransplantation können mit dem Ziel durchgeführt werden, die Wartezeit zu überbrücken und das potentielle Tumorwachstum zu stoppen. Ein Downstaging von Tumoren, die bei Erstdiagnose ausserhalb der Mailand-Kriterien waren, führt jedoch nach den derzeit geltenden Vergaberichtlinien in Deutschland nicht zu einer Verkürzung der Wartezeit innerhalb des Standard-Exception-Verfahrens.

3.47.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bridgingverfahren sollen durchgeführt werden, wenn mit einer längeren Wartezeit bis zur Lebertransplantation zu rechnen ist.
	starker Konsens

3.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für das Bridging können Radiofrequenz-Ablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Resektion eingesetzt werden.
Level of Evidence 4	De Novo: [284] [285] [286] [287] [288] [289] [290] [291] [292] [293]
	starker Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit nicht-resektablem HCC und bestehender Indikation zur Transplantation aber fehlendem adäquaten Spenderorgan stellt die Wartezeit vor Lebertransplantation ein hohes Risiko dar, durch Tumorprogression aus den engen Mailand-Kriterien herauszufallen (Drop-out). Aufgrund limitierter Verfügbarkeit sowie der gleichzeitig zunehmenden Nachfrage nach Spenderorganen beträgt die Wartezeit

der Patienten auf der Transplantationsliste in Europa ca. 6 bis 12 Monate und ist mit einer Drop-out-Rate von 30-40% verknüpft [294].
Bei HCC-Herden < 5 cm Durchmesser nimmt man eine Tumorgrößenverdopplungs-Zeit von ungefähr 4 Monaten an [128]. Für das HCC innerhalb der Mailand-Kriterien korreliert daher die Drop-out-Rate mit der Länge der Wartezeit und der Größe des Tumors. Bei Patienten mit 2-3 HCC-Herden oder einem singulärem HCC größer als 3 cm berichten Yao et al. über Drop-out-Raten nach 6, 12 und 18 Monaten von 12%, 56% und 89% gegenüber Drop-out-Raten von 0%, 10% und 21% bei einem singulärem HCC kleiner als 3 cm [295]. Zum Überbrücken (Bridging) der Wartezeit und mit dem Ziel, den Tumor innerhalb der Transplantationskriterien zu halten, haben sich in den letzten Jahren ablative Verfahren sowie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) etabliert. Sie haben den Vorteil einer geringen Invasivität, gelten als sicher, parenchymschonend und sind mehrfach wiederholbar.

Das meistverwendete lokoregionäre Therapieverfahren zum Bridging vor Lebertransplantation ist die TACE gefolgt von der RFA. Vor dem Hintergrund, dass eine schwere Komplikation, verursacht durch ein Bridgingverfahren, dem Patienten den Zugang zu einer potentiell kurativen Therapie wie der Lebertransplantation verwehren kann, sollte der mögliche Benefit eines solchen Verfahrens - nicht durch Tumorprogression aus der Warteliste zu fallen - die potentiellen Gefahren des Eingriffs an sich überwiegen. Bzgl. des Risikos, durch ein Bridgingverfahren eine schwerwiegende Komplikation zu erleiden, zeigt sich in den letzten Jahren durch verbesserte Techniken und Produkte ein deutlicher Abwärtstrend zu sehr niedrigen Komplikationsraten von 0-5% [290, 292, 296]. Diese sehr niedrigen, durch Komplikationen verursachten, Drop-out-Raten der Bridgingverfahren rechtfertigen die Anwendung dieser Methoden bei Patienten mit einem moderaten Drop-out-Risiko (erwartete Drop-out-Rate > 15% oder angenommene Wartezeit > 6 Monate) oder sogar bei Patienten mit einem niedrigen Drop-out-Risiko (erwartete Drop-out-Rate 5-15% oder angenommene Wartezeit 3-6 Monate).

Mazzaferro et al. behandelten 50 Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien mit 60 HCC-Herden vor Lebertransplantation mit Radiofrequenz-Ablation. Alle Patienten wurden mit einer medianen Wartezeit von 9,5 Monaten (0% Drop-out-Rate) transplantiert. Eine komplette Tumornekrose wurde lediglich in 55% der explantierten HCC-Herde gefunden, verglichen mit der radiologisch beschriebenen Ansprech-Rate von 70%. Die 1- und 3-Jahres-Überlebens-Raten betrugen 95% und 83% [284].

Eine Auswertung von Pompili et al. an Hepatektomiepräparaten nach erfolgter Lebertransplantation und präoperativer Ablation zeigte bei Tumorherden < 3 cm nur in 53% der Fälle eine komplette Ablation, wobei die Radiofrequenz-Thermoablation im Vergleich zur Alkoholinjektion deutlich besser abschnitt. Bei 14 Herden > 3 cm konnte nur in 2 Fällen (14%) eine komplette Nekrose (jeweils einmal Radiofrequenz-Thermoablation und die Kombination aus Radiofrequenz-Thermoablation und Ethanolinjektion) erreicht werden [285]. Bessere Ergebnisse beschrieben Wong et al., die bei insgesamt 12 Patienten die Hepatektomiepräparate mit 40 Herden auswerteten. Hierbei konnte immerhin in 90-100% der Fälle eine vollständige Nekrose unter Durchführung einer Ablation mit Ethanol, Radiofrequenz-Ablation oder der Kombination aus transarterieller Chemoembolisation und Ethanolinjektion erreicht werden [286].

Bei potentiell transplantierbaren Patienten ist die TACE derzeit das am häufigsten angewendete neo-adjuvante Therapieverfahren [287-288, 292]. Erstmalig berichteten Majno et al. in einer retrospektiven Analyse über die Möglichkeit der lokoregionären

Therapie durch TACE vor Durchführung einer chirurgischen Resektion oder Lebertransplantation [289]. Die Autoren zeigten, dass die lokoregionäre Therapie die Resektabilität der Tumoren mit einer Downstaging-Rate von 62% verbesserte. Bei schließlich transplantierten Patienten erwiesen sich sowohl ein vorheriges, erfolgreiches Downstaging (19 von 35 Patienten) wie auch eine inkomplette Nekrose nach TACE versus überhaupt keine TACE als signifikante Faktoren für ein verlängertes erkrankungsfreies Überleben.

Auch für den Verlauf nach Transplantation ist die Durchführung einer TACE als neo-adjuvante Therapie in einigen Arbeiten als vorteilhaft beschrieben. So zeigten Millonig et al. bei 116 Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien bei einer prospektiven „intention-to-treat“ Analyse nach neo-adjuvanter TACE für die Patienten mit Ansprechen in der Bildgebung einen deutlichen Überlebensvorteil mit 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 100%, 93% und 86% (komplettes Ansprechen), 94%, 84% und 66% (partielles Ansprechen) gegenüber den Non-Respondern mit 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 82%, 51% und 19% [290]. Nach erfolgter Transplantation zeigte sich ein Benefit für die Patienten mit erfolgreicher TACE analog zur „intention-to-treat“ Auswertung mit 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 89%, 85% und 85% für komplettes Ansprechen und 89%, 77% und 64% für partielles Ansprechen gegenüber 69%, 51% und 51% für die Patienten, bei denen bildmorphologisch kein Ansprechen auf die neo-adjuvante TACE nachgewiesen werden konnte.

Bei einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien kann unter Umständen aufgrund der Lage, Größe und Anzahl der Herde die Kombination von mehreren Verfahren notwendig sein. Durch die meist zuerst ausgeführte (Chemo-)Embolisation des HCCs und somit Reduktion des arteriellen Blutstroms im Tumor kann im weiteren Verlauf eine perkutane oder offene Radiofrequenz-Thermoablation mit einem deutlich erhöhten Tumornekroseradius erfolgen, da der durchblutungsbedingte Kühleffekt durch die Embolisation reduziert ist [293]. In einer retrospektiven Analyse untersuchten Helmberger et al. bei 278 HCC-Patienten das Langzeitergebnis nach chirurgischer Resektion bzw. perkutaner, lokoregionärer Therapie [297]. Die Autoren legen dar, dass eine enge Überwachung der Patienten nach loko-regionärer Therapie möglicherweise Patienten mit einer aggressiveren Tumorbiologie - und somit höherer Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach Transplantation - herausfiltern kann. Diese Theorie konnte in einer weiteren kleinen retrospektiven Fallkontroll-Studie allerdings nicht belegt werden [298]. Hier zeigte sich paradoxerweise die höchste Mortalität für die Patienten, die nach neo-adjuvanter Therapie als "komplettes Ansprechen" klassifiziert wurden.

Eine weitere Studie von Otto et al. demonstrierte bei 96 Patienten mit 62 Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien, dass eine wiederholt durchgeführte TACE erfolgreich HCCs zur Lebertransplantation downstagen kann [291]. So konnten 34/62 (55%) Patienten außerhalb der Transplantationskriterien erfolgreich downgestaged und 27 Patienten schließlich transplantiert werden. Die Tumorrezidivrate wurde maßgeblich durch eine gute Tumorkontrollrate durch die TACE vor der Transplantation beeinflusst. Bei den Patienten, die während Ihrer Wartezeit auf der Transplantationsliste mit TACE behandelt wurden und darunter keine Tumorprogression aufwiesen (n = 39), zeigte sich im 5-Jahres-Verlauf in 94,5% der Fälle kein Rezidiv. Bei Patienten mit initialem Ansprechen auf die TACE, im weiteren Verlauf allerdings erneuter Progression, trat hingegen in 64,6% der Fälle nach Transplantation erneut HCC auf. In dieser Arbeit zeigte sich somit neben der Anzahl der Tumorherde auch das progressionsfreie Intervall durch die TACE vor der Transplantation als ein unabhängiger Faktor für ein rezidivfreies Überleben nach der Transplantation ($p = 0.006$).

In einer kürzlich publizierten, retrospektiven Analyse von Chapman et al. konnten von initial 76 Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien 18 (23,7%) erfolgreich downgestaged und nach durchschnittlich 2 TACE-Behandlungen und einer Wartezeit von 6 Monaten transplantiert werden [292]. Nur einer der 18 Patienten zeigte dann in der Nachbeobachtungszeit (median 19,6 Monate) ein Tumorrezidiv.

Werden die Einschlußkriterien für Patienten, die potentiell in die Transplantationskriterien downgestaged werden können, noch enger gewählt, so sind die Ergebnisse vielversprechend. Yao et al. ließen in ihrer Studie nur Patienten zu, die a) einen HCC-Herd zwischen 5-8 cm hatten, b) 2 bis 3 HCC-Herde hatten, wobei zumindest einer zwischen 3-5 cm lag und die Summe der Tumordurchmesser maximal 8 cm betrug, oder c) 4 bis 5 HCC-Herde aufwiesen, keiner > 3 cm war und die Summe der Tumordurchmesser maximal 8 cm betrug [287]. Von den 62 eingeschlossenen Patienten konnten 43 (70,5%) erfolgreich in die Grenzen der UCSF-Kriterien downgestaged und 35 schließlich auch transplantiert werden. Im Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren waren 92% der Patienten ohne Tumorrezidiv. In der histopathologischen Aufarbeitung der 35 explantierten Lebern zeigte sich, dass keiner der Patienten ein gering differenziertes HCC und nur einer eine Gefäßinvasion aufwies. Diese günstige Selektion der Patienten kann maßgeblich zur den guten Ergebnissen nach Transplantation beigetragen haben. Jedoch beschreiben auch Studien einen möglichen negativen Effekt auf den postoperativen Verlauf. So fanden Ravaioli et al., dass eine durch TACE induzierte partielle Tumornekrose, ein unabhängiger Prädiktor für ein postinterventionelles HCC-Rezidiv zu sein scheint [299].

Zusammenfassung

Insgesamt gibt es keine Level-1a-Daten, die beweisen, dass die im Rahmen des Bridgings vor Lebertransplantation angewendeten interventionellen Verfahren beim HCC einen signifikanten Überlebensvorteil bringen. Es fehlen weiterhin prospektiv-randomisierte Studien. Aufgrund des jedoch relativ hohen Drop-out-Risikos für Patienten auf der Warteliste ohne Therapie, des bewiesenen Effektes in der Palliation und der Sicherheit der perkutanen, lokoregionären Bridgingverfahren scheint es jedoch ethisch schwer vertretbar, Patientengruppen ohne Bridgingverfahren zu randomisieren. Unbestritten ist der Effekt der RFA und der TACE in prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien auf das Überleben bei nicht-resektablen HCC-Herden. Deshalb werden diese Daten als Grundlage für die Therapie zum Bridging auf der Warteliste genommen. Solange diese Verfahren die Transplantation nicht erschweren oder gar verhindern, bleibt die minimal-invasive, interventionelle Therapie eine wertvolle Bridgingoption für HCC-Patienten auf der Warteliste.

3.5.2.7. Stellenwert einer adjuvanten Therapie

3.5.2.7.1. Therapie der chronischen HCV- und HBV-Infektion nach Transplantation

3.49.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	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.
Level of Evidence **3b**	Leitlinienadaptation: [47, 57]
	starker Konsens

3.5.2.7.2. Therapie der chronischen HCV- und HBV-Infektion nach Resektion / Ablation

3.50.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Therapie einer chronischen HCV- oder HBV-Infektion nach Ablation und Resektion richtet sich nach den S3-Leitlinien der DGVS für HBV- und HCV-Infektionen.
	starker Konsens

Bei jedem Kandidaten für eine Lebertransplantation sollte eine Immunisierung gegen Hepatitisviren, für die kein serologischer Schutz besteht, erfolgen (HAV, HBV).

Hepatitis C

Die Hepatitis C ist ein Risikofaktor für die Zirrhoseentwicklung und für die konsekutive Entwicklung eines HCCs. Eine Behandlung der Hepatitis-C-Virusinfektion bei diagnostiziertem HCC ist nicht evaluiert, die Anwendung von Interferonen nicht für diese Indikation zugelassen. Die HCV-Infektion persistiert nach Lebertransplantation in nahezu allen Patienten. Ihre Behandlung nach erfolgreicher Transplantation eines HCV-assoziierten HCCs sollte individuell erwogen werden und unterscheidet sich nicht von den Empfehlungen für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion nach Lebertransplantation [57]. Die Datenlage lässt keine sichere Schätzung des Risikos eines HCC-Rezidivs durch eine HCV-Infektion nach Transplantation zu. Die Rolle der neuzugelassenen antiviralen Proteaseinhibitoren kann aktuell nicht abgeschätzt werden.

Hepatitis B

Die Hepatitis-B-Reinfektion nach Lebertransplantation kann in > 95% aller Fälle durch die Gabe von Immunglobulinen und antiviralen Medikamenten verhindert werden. Die nach Lebertransplantation auftretende de novo oder Rezidivinfektion mit dem HBV-Virus sollte unabhängig von der HCC-Erkrankung vor Lebertransplantation gemäß den S3-Leitlinien-Empfehlungen zur HBV-Therapie der DGVS behandelt werden [47, 300].

Die Datenlage lässt keine sichere Schätzung des Risikos eines HCC-Rezidivs durch eine HBV-Infektion nach Transplantation zu.

3.5.2.7.3. Systemische Therapie

3.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Eine adjuvante systemische Therapie u.a. auch mit Interferon oder Sorafenib nach Lebertransplantation, Resektion oder Ablation bei HCC kann derzeit nicht empfohlen werden.
Level of Evidence **1a**	De Novo: [301] [302] [303] [304]
	starker Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit HCC besteht nach erfolgreicher Resektion und/oder Ablation ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv. Dabei handelt es sich entweder um eine intrahepatische Metastase (echtes Rezidiv) oder ein de novo HCC in der gleichen Leber. Das Risiko für die Entstehung von Rezidiven ist abhängig vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Resektion/Ablation und der zugrunde liegenden Lebererkrankung und liegt bei ca 70%. Aus diesem Grund wurden viele adjuvante Systemtherapie-Studien durchgeführt um zu untersuchen, wie die Prognose verbessert werden kann. Die meisten Studien wurden mit Interferon alfa durchgeführt. Hierzu gibt es auch bereits mehrere Metaanalysen [301-302, 305-306] In einer Analyse von 13 Studien (davon 9 RCTs und 4 Kohortenstudien, n = 1.180) konnte gezeigt werden, dass sich das 1-, 2 und 3-Jahres-Überleleben um 7,8%, 35,4% bzw. 14,0% verbesserte [301]. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer italienischen Studie an 150 Patienten bis auf einen Trend für weniger „de novo“ Karzinome kein eindeutiger Vorteil für die mit Interferon behandelten Patienten [303]. Aufgrund der zu kleinen Fallzahlen, der widersprüchlichen Daten und vor allem nur einer in Europa durchgeführten Studie mit negativem Ergebnis kann eine adjuvante Therapie mit Interferon derzeit nicht empfohlen werden. Dementsprechend muss die Durchführung von weiteren Studien gefordert werden. In diesem Zusammenhang muss außerdem auf eine sehr wichtige Untersuchung hingewiesen werden, die gezeigt hat, dass nur Patienten, deren Tumoren vermindert micro RNA-26 exprimieren, von einer adjuvanten Therapie mit Interferon profitieren [304], so dass dieser Marker in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Neben der Behandlung mit Interferon wurde eine Vielzahl von anderen Therapien im adjuvanten und neoadjuvanten Setting untersucht. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse aller verfügbaren adjuvanten Therapien, die 12 randomisierte Studien mit insgesamt 843 Patienten einschloss (Studiengröße zwischen 30 und 155 Patienten), erbrachte ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis für einen Vorteil einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie [307], so dass eine solche Therapie derzeit nicht empfohlen werden kann.

3.5.2.7.4. Immunsuppression nach Transplantation

3.52.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.
Level of Evidence **3b**	De Novo: [308] [309] [310] [311] [312] [313] [314]
	starker Konsens

Die Verwendung von Immunsuppressiva zur Vermeidung der Rejektion nach LTx wegen HCC ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Karzinomrisiko und Rezidivrisiko verbunden. In-vitro- und In-vivo-Daten zeigen eine prokarzinogene Wirkung v.a. von Calcineurininhibitoren. Im Gegensatz dazu haben die mTOR-Inhibitoren in vivo und in vitro in zahlreichen Studien eine antiproliferative und anti-tumoröse Wirkung gezeigt. Aufgrund dessen wurden in einigen, nicht kontrollierten klinischen Studien entweder primär mTOR-Inhibitoren bei LTx wegen HCC verwendet oder die Immunsuppresssion von Calcineurininhibtoren auf mTOR-Inhibitoren umgestellt (siehe Tabelle 17). Es konnten kleine Pilotstudien oder retrospektive Analysen ein besseres Outcome von Patienten nach LTx wegen HCC zeigen [310-311, 313-315]. Dies betrifft sowohl die Tumorrekurrenz und einen besseren klinischen Verlauf bei Auftreten von Tumorrekurrenz [315]. Die aktuellsten und umfassendsten Daten sind in einer retrospektiven Registeranalyse von Patienten nach LTX mit (2.491) oder ohne HCC (12.167) von 2002-2009 gezeigt. In der multivariaten Analyse war nur die Verwendung von anti-CD25-Antikörpern und Sirolimus-basierter Immunsuppression mit einem signifikant verbessertem Überleben von Patienten mit LTx bei HCC assoziiert [313]. Bezüglich der Sirolimus-basierten Immunsuppression konnte klar gezeigt werden, dass dieser Effekt auf das Überleben bei Patienten ohne HCC nicht nachweisbar ist, sodass hier von einem spezifischen Effekt von Sirolimus für die Patienten mit Tumor ausgegangen werden muss. Dieser Effekt kann allerdings nur in einer prospektiven randomisierten Studie belegt werden. Diese Studie (Silver Study) ist hinsichtlich der Rekrutierung abgeschlossen und die Ergebnisse müssen abgewartet werden [316].

Tabelle 17: Immunsuppression nach LTx

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Bewertung LoE
Zimmerman M A [309]	retrospektive Zentrumsanalyse	n=130	CNI-based (n=81) Sir-containing (n=49)	keine	Überleben, rezidivfreies Überleben	1-, 3- and 5-year DFS: 84%, 74% and 67% No influence of Sir on DFS	3b
Toso C. [310]	prospektive Zentrumsanalyse	n=70	Sir *de novo* + CNI (n=70)	ja	Überleben, rezidivfreies Überleben	1- and 4-year OS: 85% and 75% 1- and 4-year DFS (Mailand in): 85% and 73% 1- and 4-year DFS (Mailand out): 84% vs. 74% (p=0.9	3b
Zimmermann M A [308]	prospektive Zentrumsanalyse	n=97	Sir-containing (n=45) CNI-based (n=52)	ja	Überleben, rezidivfreies Überleben	1- and 5-year OS: Sir vs. CNI: 96% vs. 83% and 80% vs. 62% (p=0.087) 1 and 5-year DFS: Sir vs. CNI: 93% vs. 75% and 79% vs. 54% (p=0.03)	3b
Chinnakotla S. [311]	retrospektive Zentrumsanalyse	n=227	Sir-containing (n=121) Tac-based (n=106)	keine	Gesamtüberleben, Rezidiv	1-, 2- and 5-year probability for recurrence for Sir-containing: 5.2%, 9.2% and 11% vs. Tac (p=0.0001) 5-year OS: Sir vs. Tac: 80% vs. 59% (p=0.0001)	3b
Vivarelli M. [312]	Prospektive Zentrumsanalyse	n=62	Sir-containing (n=31) Tac-based (n=31)	ja	rezidivfreies Überleben	3-year DFS: Sir vs. Tac: 86% vs. 56% (p=0.04	3b
Toso C. [313]	retrospektive Zentrumsanalyse	n=2491	On Sir: n=109 Off Sir: n=2382	keine	Gesamtüberleben	3- and 5-year OS: on Sir vs. off Sir: 86% vs. 79% and 83% vs. 69% (p<0.05)	4
Knetemann N.M. [314]	prospektive Zentrumsanalyse	n=130	Sir *de novo* + CNI (n=40) Tapering CNI to 0 (3 to 6 mo)	ja	Gesamtüberleben	1- and 4-year OS (Mailand in [n=19]): 94% vs. 87% 1- and 4-year OS (Mailand out [n=21]): 91% vs. 83% (p=0.68	3b

3.5.2.8. Nachsorge

3.5.2.8.1. Nachsorge nach Ablation

3.53.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann. Eine Erfolgskontrolle nach Ablation sollte nach 4 Wochen mittels mehrphasischem Schnittbildverfahren durchgeführt werden. Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) erfolgen. Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Ablation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Das postinterventionelle Monitoring zur Beurteilung der Therapieeffektivität und somit des Therapieerfolges ist ein entscheidendes prognostisches Qualitätsmerkmal einer lokalen Therapie [249]. Allein aus diesem Grund ist eine Nachsorge nach Ablation eines hepatozellulären Karzinoms absolut erforderlich. Neben der morphologischen Beurteilung der behandelten intrahepatischen Läsion und somit der Effektivität des lokal-ablativen Therapieverfahrens dient die Bildgebung der Detektion postinterventioneller Komplikationen und im weiteren Verlauf auch des erneuten lokalen intra- und extrahepatischen Stagings [317].

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. Gallengangsstenose) optional. Als weitere Methode z.B. bei Kontraindikationen zur MRT oder bei erschwerten Untersuchungsbedingungen (z.B. Adipositas, Aszites, wenig kooperativen Patienten) wird die Multischicht-CT mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung empfohlen [318-320]. Die kontrastmittelgestützte Sonographie hat trotz ihrer dem MRT vergleichbaren Aussagekraft hinsichtlich des lokalen Stagings in der Leber eine deutlich schlechtere Sensitivität und Spezifität im extrahepatischen Staging [321-323]. Aufgrund der postinterventionellen Umbauvorgänge im Ablationsareal ist eine hinsichtlich des lokalen Therapieerfolges 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 2 Jahre [324]. Zur Detektion früher postinterventioneller Komplikationen wird eine

kontrastmittelgestützte dynamische Multischicht-CT des gesamten Abdomens/Beckens innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Ablation empfohlen.

Die postinterventionelle Reduktion des AFP-Wertes nach Radiofrequenz-Ablation scheint eine prognostische Aussage hinsichtlich einer kompletten/inkompletten Ablation zuzulassen [325]. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird somit eine AFP-Kontrolle postinterventionell unmittelbar nach RFA und alle weiteren 6 Monate über insgesamt 2 Jahre als sinnvoll erachtet.

3.5.2.8.2. Nachsorge nach Resektion

3.54.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann. Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) erfolgen. Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Resektion alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.
	starker Konsens

Aufgrund einer hohen Rezidivrate mit bis zu 70% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Resektion zum einen durch multifokalen disseminierten Befall, zum anderen durch eine De-novo-Entstehung ist eine bildgebende Nachsorge der Leber nach Resektion eines HCCs absolut erforderlich [326]. Hier gilt die Aussage zur bildgebenden Nachsorge nach Ablation, dass die MRT als derzeit bestes Verfahren idealerweise mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung und Verwendung eines Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittels sowie diffusionsgewichteter Sequenzen dem CT und der Sonographie gegenüber zu präferieren ist. Die kontrastmittelgestützte Sonographie hat trotz ihrer dem MRT vergleichbaren Aussagekraft hinsichtlich des lokalen Stagings in der Leber eine deutlich schlechtere Sensitivität und Spezifität im extrahepatischen Staging [321-323]. Angelehnt an die Empfehlung nach Ablation sollte innerhalb des ersten postoperativen Jahres alle 3 Monate und nach einem Jahr lokaler Tumorfreiheit alle 6 Monate über insgesamt 2 Jahre eine bildgebende lokale Kontrolle der Leber durchgeführt werden [324] Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird eine AFP-Kontrolle postoperativ unmittelbar nach Resektion und alle weiteren 6 Monate über insgesamt 2 Jahre als sinnvoll erachtet.

3.5.2.8.3. Nachsorge nach Transplantation

3.55.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **GCP**	Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) durchgeführt werden. Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Transplantation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.
	starker Konsens

3.56.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Nachsorge soll in enger Absprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen.
	starker Konsens

Auch nach Lebertransplantation findet sich eine Gesamtrezidivrate von bis zu 15%, wobei Leber und Lunge als Manifestationsorgan führend zu sein scheinen. Das prognostisch schlechter einzuschätzende Lokalrezidiv in der Leber scheint hierbei innerhalb der ersten 12 Monate früher aufzutreten, als die prognostisch bessere, offensichtlich erst später einsetzende Lungenmetastasierung [327]. Angelehnt an die Empfehlung nach Resektion sollte innerhalb des ersten postoperativen Jahres alle 3 Monate und nach einem Jahr lokaler Tumorfreiheit alle 6 Monate über insgesamt 2 Jahre eine bildgebende lokale Kontrolle der Leber durchgeführt werden [324]. Alle 12 Monate sollte diese mit einer CT-Thorax kombiniert werden. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird eine AFP-Kontrolle postoperativ unmittelbar nach Transplantation und alle weiteren 6 Monate über insgesamt 2 Jahre als sinnvoll erachtet.

3.5.3. Transarterielle Verfahren

3.5.3.1. Patientenselektion für die Durchführung eines transarteriellen Verfahrens

3.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
A	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤ 2, im Stadium CHILD-Pugh A oder B.
Level of Evidence 1b	De Novo: [328] [329]
	starker Konsens

3.58.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Indikation zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) soll in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.
	starker Konsens

3.59.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Im Einzelfall kann die transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden.
	starker Konsens

3.60.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kann bei Patienten mit segmentaler Pfortaderthrombose erwogen werden
	starker Konsens

Hintergrund:

Die Überlebenszeit von Patienten mit HCC wird durch TACE verglichen zu supportiver Therapie bei nicht fortgeschrittener Tumorerkrankung (BCLC-Stadium 0 bis B) verlängert. In Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium liegt der Überlebensgewinn zwischen 6 und 10 Monaten. Bei Patienten im Stadium Child-Pugh C wird kein Überlebensgewinn erzielt [328-329]. Durch die TACE kann die Lebensqualität temporär verbessert werden [330].

Die Überlebenszeit nach TACE wird vom Tumorstadium (Größe und intrahepatische Ausdehnung), dem Tumortyp (nodulär, infiltrativ, diffus), einer Tumorinfiltration portaler Venen, von der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium) und vom lokalen Ansprechen auf die TACE bestimmt. Daher ist die Indikation zur TACE stets eine individuelle Entscheidung, bei der prospektierter Lebenszeitgewinn und zu erwartende Lebensqualität zu berücksichtigen sind [331-333].

Überlebenszeit und Sicherheit nach TACE bei Pfortader-Okklusion sind in mehreren Fallserien retrospektiv analysiert worden. Verglichen zu Ergebnissen nach TACE bei Patienten ohne Infiltration der Pfortader oder ihrer Äste ist die Überlebenszeit vermindert, die 30-Tages-Mortalität aber nicht erhöht

Tabelle 18: TACE bei Okklusion portaler Venen

Autor Referenz	Ebene der Portalvenen-Okklusion	Patientenzahl	Medianes Überleben (Monate)	30d-Mortalität
Herber 2007 [334]	VP	22	15,7	-
Okazaki 1991 [335]	VP L S	59 56 48	3,8 4,0 4,3	5,6% 8,0% 6,5%
Chung 1995 [336]	VP L	48 62	6,0	2,7%
Georgiades 2005 [337]	VP, L	32	9,5	0
Luo 2011 [338]	VP,L,S	84	30,9%/ 1a	-
Chung 2011 [339]	VP	83	7,4 (Ch A) 2,8 (Ch B)	0
Uraki 2004 [340]	VP L S	23 25 13	15	-
Zhang 2009 [341]	VP	58	3,9	-
Kim 2009 [342]	L Segment	202	10,2 (ChA) 5,5 (ChB)	0,5%

Abkürzungen: (VP= Hauptstamm Vena portae, L=lobarer Hauptstamm, S=Segmentvenen; ChA/B= Child-Pugh-Stadium A/B) Zum Vergleich: Mittlere 30-Tages-Mortalität nach TACE 2,4% (0-9%)

Der verminderten portalen Nutrition in den tumortragenden Segmenten muss durch geeignete Adaptation der Methodik der TACE (selektive Applikation, Reduktion der Embolisatmenge, fraktionierte Behandlungen) Rechnung getragen werden, um ischämiebedingte Komplikationen und Symptome des Postembolisationssyndroms (Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber) zu minimieren.

3.5.3.2. Durchführung transarterieller Verfahren und Intervalle

3.61.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll, dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst, so selektiv wie möglich erfolgen. Intraarterielle Applikationen von Cytostatika und Embolisaten sollen kombiniert werden und möglichst zeitgleich erfolgen. Das Tumorgewebe soll dabei möglichst vollständig devaskularisiert werden.
Level of Evidence **1a**	De Novo: [343]
	starker Konsens

Hintergrund

Die TACE bewirkt durch ischämische und zytotoxische Effekte Teilnekrosen hepatozellulärer Karzinome und verringert dadurch deren Wachstum. Der Grad der Tumornekrose kann bis über 90% betragen, ist abhängig vom Ausmaß der Devaskularisation und meist bei hypervaskularisierten Herden und selektiver TACE ausgeprägter.
Es gibt derzeit für die TACE des HCCs keinen generell akzeptierten methodischen Standard. Die selektive Applikation der Substanzen wird mehrheitlich bevorzugt; es gibt aber in Fallserien den Wirkungsnachweis für lobäre Applikationen bei der TACE. Bisher konnte hinsichtlich des Überlebens nach TACE kein Vorteil für ein bestimmtes Zytostatikum, ein bestimmtes Embolisat oder eine definierte Kombination im direkten Vergleich gezeigt werden [343].
Eine Überlebenszeitverlängerung durch TACE im Vergleich zur supportiven Therapie wurde für die Verwendung von Doxorubocin-Lipiodol-Emulsion oder Cisplatin-Lipiodol-Emulsion und nachfolgende Embolisation mit Gelfoam-Partikeln (sog. konventionelle TACE) nachgewiesen [328-329].

Die am häufigsten verwendeten Zytostatika sind Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Cisplatin und Mitomycin C. Die am häufigsten verwendeten Embolisate sind Gelfoam-Partikel und Polyvenyl-Alkohol- (PVA)-Partikel. Sphärische Partikel werden gegenüber amorphen Partikeln zunehmend bevorzugt. Partikel der Größe 150 µm bis 350 µm werden am häufigsten verwendet. Bei der Wahl der Partikelgröße sollte das Vaskularisationsmuster der Tumorherde beachtet werden. Größere Partikel verschließen entsprechend große Gefäße auch schon außerhalb des Tumorgefäßbettes. Sehr kleine Partikel (< 100 µm) dringen weit in Tumorgefäße vor und verursachen tendenziell stärkere Nekrosen, bergen aber auch die Gefahr der transsinusoidalen oder transtumorösen Verschleppung der Partikel.

Die Menge der Embolisate und des Lipiodols, die während einer TACE appliziert werden, müssen zur Vermeidung ischämischer Komplikationen begrenzt werden. 20 ml Lipiodol sollten nicht überschritten werden. Endpunkt der Embolisation ist die Stase in den tumorversorgenden Segmentarterien. Da die Induktion einer Tumorhypoxie durch arterielle Embolisation die Effektivität der TACE entscheidend bestimmt, ist eine vollständige arterielle Devaskularisation aller Tumorherde anzustreben. In Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Herde ist dies in einer oder in mehreren TACE-Behandlungen erreichbar.

Nach gegenwärtiger Datenlage, insbesondere aus randomisierten Studien, ist anzunehmen, dass die Kombination von intraarterieller Applikation von Cytostatika und transarterieller Embolisation die höchste Wirkung aufweist. Andererseits ist erwiesen, dass auch eine alleinige transarterielle Embolisation von HCC-Herden lokal effektiv ist und Tumornekrosen induziert. Hierdurch wurde im Vergleich zur supportiven Therapie aber nur tendenziell eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirkt. Die alleinige intraarterielle Chemotherapie wurde in retrospektiven Fallserien bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC untersucht. In Einzelfällen kann die Tumorprogression tendenziell verzögert werden; eine Verlängerung der Überlebenszeit ist bisher nicht nachgewiesen worden [329, 344-347].

Inwieweit bei TACE vergleichbare Ergebnisse auch mittels temporärer Okklusion, z.B. durch Verwendung von Stärke-Mikrosphären erzielt werden können, ist bisher nicht systematisch geprüft worden. Es gibt aber Hinweise, dass auch eine Kombination von intraarterieller Applikation von Cytostatika und temporärer Gefäßokklusion mit Stärke-Mikrosphären wachstumsverzögernde Effekte beim HCC bewirkt [348].

Bei der TACE sind begleitend eine analgetische und antiemetische Therapie zur Minimierung der Symptome des Postembolisationssyndroms (Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber) erforderlich und in der Dosierung individuell anzupassen. Eine intraarterielle Gabe von Lokalanästhetika kann zur Schmerzprophylaxe unter Beachtung der Kontraindikationen erfolgen. Eine Hydratation ist meist vorteilhaft. Eine Antibiotika-Prophylaxe sollte bei erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. bei Bestehen einer biliodigestiven Anastomose zur Vermeidung von Leberabszessen, erfolgen.

3.62.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.
	starker Konsens

3.63.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.
	starker Konsens

Stellenwert medikamentenfreisetzender Mikrosphären

Zur TACE können auch medikamentenfreisetzende Mikrosphären verwendet werden. Dies ist zu empfehlen, wenn die systemische oder hepatische Toxizität der Chemotherapeutika bei TACE minimiert werden soll. Bisher sind Mikrosphären verfügbar, die die Antrazykline Doxorubicin und Epirubicin binden können. Nach Applikation der Mikrosphären zur Embolisation tumorversorgender Arterien werden die Zytostatika dort protrahiert freigesetzt. Bei Verwendung Doxorubicin-beladener Mikrosphären ergab sich im Vergleich zur konventionellen TACE (mit Doxorubicin-Lipiodol-Emulsion und nachfolgender Partikelembolisation) eine Reduktion der systemischen und hepatischen Toxizität des Doxorubicins. Weiterhin zeigte sich eine tendenziell höhere lokale Effektivität, gemessen am Grad der induzierten Tumordevaskularisation und Tumornekrose. Inwieweit sich diese Effekte auf den Überlebenszeitgewinn nach TACE auswirken, ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberparenchymerkrankung und bei multifokalem und bilobärem Tumorbefall könnten sich Vorteile durch die Verwendung medikamentenbeladener Mikrosphären ergeben [349-351].

Stellenwert der selektiven intraarteriellen Radiotherapie (SIRT)

Die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) ist eine Form der Brachytherapie, bei der ß-Strahler inkorporiert in Mikrosphären transarteriell in tumorversorgende Arterien appliziert werden. Im Unterschied zur TACE ist der embolisierende Effekt der Mikrosphären aufgrund der geringeren Zahl wesentlich reduziert. Eine signifikante Verschleppung radioaktiver Mikrosphären über arterio-venöse Shunts in die pulmonale Zirkulation und über arterielle Seitenäste in extrahepatische Territorien muss zur Vermeidung von Strahlenschäden verhindert werden. Daher ist es erforderlich, die arterio-venöse Shuntfraktion durch vorherige intraarterielle Applikation diagnostischer Radionuklide gleicher Partikelgröße zu bestimmen und Seitenäste hepatischer Arterien zu Nachbarorganen durch vorherige blande Embolisation zu verschließen.

In retrospektiven Fallserien betrug die mediane Überlebenszeit nach SIRT 7,7-20,5 Monate. Sie ist abhängig vom Tumorstadium, der Leberfunktion, Vorliegen einer Pfortaderinfiltration und einer extrahepatischen Metastasierung.

Aufgrund der relativ geringen Embolisationseffekte bei SIRT wurde das Verfahren besonders für Patienten mit HCC und Okklusion der Vena portae empfohlen. Hierdurch sollten ischämiebedingte Komplikationen minimiert werden. Das mediane Überleben nach SIRT wurde bei Patienten mit Pfortaderokklusion im Child-Pugh-Stadium A mit 10,4 (7,2-16,6) Monaten angegeben [352-354].

Der Stellenwert der SIRT kann derzeit aufgrund fehlender Daten adäquater Vergleichsstudien nicht eingeschätzt werden. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Subgruppen wie Patienten mit diffusem oder infiltrativ-hypovaskulärem HCC und

Patienten mit Infiltration des Hauptstammes oder der Hauptäste der Vena portae von der SIRT profitieren.

3.5.3.3. Erfolgskontrolle transarterieller Verfahren

3.64.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens soll mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und spätestens 3 Monate nach TACE erfolgen. Dabei sollen mehrphasische Untersuchungstechniken eingesetzt werden, mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase. Im Falle der CT ist nach konventioneller transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit Lipiodol zusätzlich eine native Serie erforderlich.
	starker Konsens

3.65.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei Progress, gutem Ansprechen oder Verschlechterung der Leberfunktion soll eine Wiedervorstellung im Tumorboard erfolgen
	starker Konsens

3.66.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Zur Bewertung des lokalen Ansprechens nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) sollen die RECIST-Klassifikation und die EASL-Klassifikation verwendet werden.
	starker Konsens

Die TACE ist grundsätzlich eine Behandlungsart, die mehrfach durchgeführt werden kann. Das Therapieintervall liegt je nach Verträglichkeit und toxischen Nebenwirkungen zwischen 4 Wochen und 3 Monaten. Die TACE sollte so lange repetitiv fortgesetzt werden, bis alle Tumorherde devaskularisiert sind. Um dies zu diagnostizieren und um die Selektivität der TACE zu steuern, ist eine Schnittbilddiagnostik mindestens 4 Wochen und höchstens 3 Monate nach jeder TACE erforderlich. Aufgrund des typischen Perfusionsmusters des HCC sind mehrphasige CT- oder MRT-Untersuchungen mit mindesten einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase notwendig. In MRT-Untersuchungen lassen sich nekrotische und vitale Tumoranteile präziser differenzieren als in der CT, allerdings nur bei optimaler Bildqualität. Die CT ist weniger anfällig für atembedingte Artefakte und erzielt so auch bei Patienten mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit eine hinreichende Bildqualität. Die Darstellbarkeit des Lipiodols in der CT bietet einerseits den Vorteil der Beurteilung von Selektivität und Intensität der Behandlung, andererseits können hierdurch Artefakte verursacht werden, die die Detektion hypervaskularisierter vitaler Tumoranteile erschweren [343, 355].

Eine Fortsetzung der TACE ist indiziert, sofern nach initialem Ansprechen vitale hypervaskularisierte Tumorherde persistieren oder neue Tumorherde auftreten und keine Kontraindikationen vorliegen. Eine repetitive TACE ohne Nachweis vitaler Tumorherde in der Schnittbilddiagnostik wird überwiegend nicht empfohlen.

Bei ersichtlicher Tumorprogression und fehlendem Ansprechen auf die TACE ist diese zu beenden und die Durchführbarkeit anderer Therapiemöglichkeiten zu prüfen.

Die Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE sollte anhand der RECIST-Kriterien und der EASL-Kriterien erfolgen. Die Evaluierung anhand der größenbasierten RECIST-Kriterien ermöglicht eine Vergleichbarkeit historischer und aktueller Studien. Die Evaluierung nach EASL-Kriterien mit quantitativer Bewertung der Tumornekrose reflektiert dagegen das Therapieprinzip der Devaskularisation bei TACE. Die sogenannten „modifizierten" RECIST-Kriterien bewerten ebenfalls den Grad der Tumornekrose. Bei den EASL-Kriterien wird der vitale, Kontrastmittel aufnehmende Tumoranteil durch bidimensionale Messung quantifiziert; bei den modifizierten RECIST-Kriterien wird dagegen nur der größte Durchmesser des vitalen Tumoranteils berücksichtigt. Es gibt Hinweise, dass der Grad der Devaskularisation nach TACE mit dem Überleben der Patienten korreliert. Bei dem Vergleich verschiedener Studien ist auf die Angabe der verwendeten Klassifikation zur Beurteilung des Ansprechens zu achten, da hiermit systematische Differenzen verbunden sind [265, 356-359]

Neben der Bewertung des lokalen morphologischen Ansprechens der HCC-Herde in der Schnittbilddiagnostik ist die Evaluierung klinischer Parameter wie des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität entscheidend für die Bewertung der TACE im Einzelfall wie in Studienkollektiven.

Tabelle 19: Recist-Kriterien nach Therasse et al. [357]

Target-Läsionen	Non-Target-Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	SD	Nein	PR
PR	Non-PD	Nein	PR
SD	Non-PD	Nein	SD
PD	Egal	Egal	PD
egal	PD	Egal	PD
egal	egal	ja	PD

CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease

3.5.4. Strahlentherapie

3.67.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die konventionelle perkutane Strahlentherapie kann bei Patienten mit einem HCC außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.
	starker Konsens

Hintergrund
Aufgrund der bei vielen Patienten vorhandenen Leberzirrhose ist eine ausreichende Schonung des gesunden Lebergewebes mit einer konventionellen perkutanen Bestrahlung häufig nicht möglich. Die geringe radiotherapeutische Toleranz des gesunden Lebergewebes ist ein limitierender Faktor. Moderne Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die stereotaktische Radiotherapie (SRT) und die bildgestützte Radiotherapie (Image-Guided Radio Therapy, IGRT) haben allerdings in den letzten Jahren zu einem weiteren Einsatz der perkutanen Radiotherapie beigetragen. So können beispielsweise vergleichbar hohe Dosen im Zielvolumen appliziert werden, während das gesunde Lebergewebe aufgrund steiler Dosisgradienten ausreichend geschont werden kann.
Eine französische Phase-II-Studie untersuchte die Effektivität und Toxizität des Einsatzes einer 3-D-Bestrahlungstechnik zur Behandlung kleinerer HCC-Läsionen (1 Läsion ≤ 5 cm oder 2 Läsionen ≤ 3 cm) bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A oder B), die sich nicht für eine Resektion oder andere Verfahren eigneten [360]. Es wurde eine Gesamtdosis von 66 Gy bei einer Normofraktionierung (Einzeldosis 2 Gy) bei insgesamt 27 Patienten appliziert. In 80% konnte als best response eine komplette Remission erreicht werden. Längere Verlaufsdaten wurden nicht beschrieben. Höhere Toxizitäten Grad-IV° und -V° traten nicht auf, lediglich asymptomatische Grad-III Nebenwirkungen bei 19%.

Skinner et al. analysierten ein 29 Patienten umfassendes Kollektiv von Patienten mit HCC, die mit Dosen von 30 – 75 Gy (mediane Dosis 50 Gy) in der primären Therapie behandelt wurden [361]. Das mediane progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr betrug 79%. Die Autoren heben hervor, dass biologische Dosen über 75 Gy zu einer besseren lokalen Kontrolle führten. Eine Grad-III-Toxizität wurde bei 13,8% der Patienten beobachtet.

Neuere Arbeiten untersuchen insbesondere eine Dosiseskalation mit Hilfe der eingangs erwähnten modernen Bestrahlungstechniken wie der Stereotaktischen Radiotherapie (SBRT). Eine amerikanische Arbeitsgruppe behandelte 60 Patienten mit hypofraktionierten Protokollen adaptiert nach Child-Pugh-Stadium bei Leberzirrhose und einer Gesamtdosis von 44 Gy [362]. Der mediane Tumordurchmesser war 3,2 cm. Die lokale Kontrolle betrug nach 2 Jahren 90%, dabei konnte bei 23 Patienten im Median nach 7 Monaten eine Lebertransplantation vorgenommen werden. Grad-III-Toxizitäten oder höher wurden nicht beobachtet. Eine weitere Strategie zur Kompensation der atembedingten Leberbewegung und der damit verbundenen Vergrößerung des intrahepatischen Zielvolumens ist eine atemabhängige Bestrahlung, bei der lediglich in einer bestimmten Atemphase (zum Beispiel in End-Exspiration) eine Bestrahlung erfolgt. Erste Erfahrungen wurden hierbei von Law et al. bei 33 HCC-Patienten gesammelt [363]. Bis auf 2 Patienten wurde ein Tumorrückgang nach

erfolgter Therapie beobachtet, 8 Patienten erreichten gar eine komplette Remission. Fünf Patienten erlitten Grad-III-Nebenwirkungen.

Insgesamt lässt die gegenwärtige Datenlage keine standardmäßige Indikation zu einer 3D- oder IMRT-geplanten Bestrahlung von hepatozellulären Karzinomen zu. Gleichwohl kann in Ausnahmefällen nach interdisziplinärer Fallbesprechung eine Behandlung als individueller Heilversuch bestenfalls oder im Rahmen einer laufenden klinischen Studie erfolgen.

Eine interessante neue Therapieoption stellt die Partikeltherapie dar, also die perkutane Bestrahlung mit Protonen (1H) oder Kohlenstoffionen (12C).

Die Partikelbestrahlung zeichnet sich durch einen vorteilhaften Tiefendosis-Verlauf (invertiertes Dosisprofil, Bragg-Peak) und eine höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) aus. Gerade bei HCCs, bei denen eine hohe Bestrahlungsdosis und eine besondere Schonung des umgebenden Lebergewebes notwendig sind, sind die besonderen physikalischen und biologischen Charakteristika der Kohlenstoffionen-Therapie eine interessante therapeutische Option. In Anbetracht der Zunahme neu geschaffener Partikelzentren wie beispielsweise des Heidelberger Ionenstrahlen-Therapiezentrums (HIT) im Jahre 2009 steht diese neue Bestrahlungstechnik zunehmend zur Verfügung. Bereits seit einem guten Jahrzehnt werden Erfahrungen aus japanischen Kliniken mit Schwerionen-Anlagen (Chiba, Tsukuba) berichtet, die insgesamt auf eine gute Verträglichkeit und therapeutische Effektivität hindeuten, wenngleich größere prospektive Studien noch ausstehen [364-365].

In einer frühen prospektiven Dosis-Eskalations-Studie zur Kohlenstoffionen-Behandlung bei 24 HCC-Patienten berichten Kato und Kollegen von lokalen Kontrollraten von über 90% ein Jahr nach Behandlung [364]. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Tumorstadien: 10 Patienten in Stadium II, 6 in Stadium IIIA und 8 in Stadium IVA. Das Dosiskonzept sah 15 Fraktionen vor, bei einer applizierten Gesamtdosis von 49,5 GyE bis 79,5 GyE in der höchsten Dosisstufe. Das mediane Follow-Up betrug 73 Monate. In 71% der Fälle zeigte sich ein Tumoransprechen und die lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Läsionen betrug 92%, 81% und 81% nach 1, 3 und 5 Jahren. Dosis-limitierende Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Autoren empfehlen eine Gesamtdosis von 72 GyE, da hierbei das Verhältnis von lokaler Tumorkontrolle zur Häufigkeit von Grad-III-Nebenwirkungen am günstigsten beschrieben ist.

Aus einem Mangel an weiteren prospektiven Studien zur Kohlenstoffionen-Therapie stützen sich die bisherigen Empfehlungen auf eine kürzlich publizierte große retrospektive Analyse von 343 Patienten mit 386 Tumoren, wovon 101 Patienten mit 108 Tumoren mit Kohlenstoffionen und die restlichen Patienten mit Protonen behandelt wurden [365]. Die Kohlenstoffionentherapie setzte sich insgesamt aus 4 Protokollen zusammen, bei denen 4-20 Fraktionen appliziert wurden bis zu Gesamtdosen von 52,8 bis 76 GyE. Diese Patienten hatten eine lokale Kontrollrate von 93% nach 5 Jahren und eine Überlebensrate von 36,3% für denselben Zeitraum. Es wurden in beiden Gruppen keine therapieassoziierten Todesfälle berichtet. Die multivariate Analyse identifizierte die Tumorgröße als einzigen unabhängigen Risikofaktor für ein Lokalrezidiv beim gesamten Patientengut.

Eine etwas bessere Datenlage hinsichtlich klinischer Evidenzkriterien zeigt sich für die Protonentherapie. Hier können insgesamt 3 monoinstitutionelle Phase-II-Studien angeführt werden [366-368]. Die Patientenzahlen reichen hierbei von 27 bis 75 und die mediane Tumorgröße von 2,8 bis 5,5 cm. Die hypofraktionierten Therapieprotokolle unterschieden sich ebenfalls und waren wie folgt: 15 x 4,2 GyE (63 GyE) [366] 20 x 3,8

GyE (76 GyE) [361, 366]. In allen drei Arbeiten wurden teilweise ausschließlich Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Bei insgesamt guter Therapieverträglichkeit ohne Grad-IV und -V-Toxizitäten und nur wenigen Grad-III-Nebenwirkungen (< 10%) konnten gute lokale Kontrollraten erzielt werden. Bush und Kollegen berichten ein medianes progressionsfreies Überleben von 36 Monaten mit 60% lokaler Kontrolle nach 3 Jahren [361, 367]. Achtzehn Patienten konnten einer Lebertransplantation zugeführt werden, hierbei zeigte sich nach pathologischer Aufarbeitung eine komplette Remission bei 6 (33%) Patienten. In einer vorangegangenen Studie derselben Institution konnte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten lediglich 1 Lokalrezidiv gesehen werden, während das 2-Jahres-PFS 96% betrug [366].

In der bisher größten retrospektiven Untersuchung zur Wirkung der Protonen- und Schwerionen-Therapie bei HCC kann eine lokale Kontrollrate von über 90% nach 5 Jahren postuliert werden [365]. Dabei wurden Daten von insgesamt 343 Patienten zugrundegelegt werden. Höhergradige Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Insgesamt sind die Therapieergebnisse mit Protonen und Kohlenstoffionen vielversprechend, auch wenn größere Phase-III-Studien noch fehlen. Nichtsdestotrotz weisen mehrere Phase-II-Studien und größere retrospektive Analysen mit langen Beobachtungszeiträumen auf die Sicherheit und Effektivität der Modalitäten hin. Vorsicht ist allerdings insbesondere bei Patienten im Stadium CHILD-Pugh B und C mit eingeschränkter Leberfunktion geboten. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die Partikeltherapie bestenfalls im Rahmen von Therapiestudien und nach sorgfältiger interdisziplinärer Fallbesprechung individuell erfolgen. Die Partikeltherapie mit Protonen oder Schwerionen stellt an manchen Zentren eine Behandlungsoption für HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose dar, mit langfristigen lokalen Kontrollraten von ca. 90%.

3.6. Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren

3.6.1. Patientenselektion für eine systemische Therapie

3.68.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten, soll eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.69.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	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.
Level of Evidence **2a**	Leitlinienadaptation: [1]
	starker Konsens

3.70.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die palliative Therapie mit Sorafenib sollte nicht über einen symptomatischen und radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie soll engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.
	starker Konsens

3.71.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3b**	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B konnte für eine Sorafenibtherapie bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.
	De Novo: [369] [370] [371] [372] [373] [374] [375] [376] [189] [377] [378] [379] [380] [381]
	starker Konsens

3.72.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B sollte keine Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden.
Level of Evidence **3b**	De Novo: [369] [370] [371] [372] [373] [374] [375] [376] [189] [377] [378] [379] [380] [381]
	Konsens

3.73.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C soll keine Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Sorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Proliferation der Tumorzellen hemmt und Apoptose induziert. Zielstrukturen sind die Serin-Threonin-Kinasen Raf-1 und B-Raf, die Rezeptortyrosinkinasen der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) und des plättchenassoziierten Wachstumsfaktors Rezeptor-b (PDGFR-b). Drei placebokontrollierte, randomisierte Studien (2 Phase-III-Studien [375, 377], 1 Phase-II-Studie [382]) konnten in einer Metaanalyse eine signifikante Verlängerung des PFS zeigen (HR 0.58, 95% CI = 0.49-0.69, $p < 0.001$). Der Test auf Heterogenität zwischen den einzelnen Studien ergab keine signifikanten Abweichungen. Auch das Gesamtüberleben wurde signifikant verbessert (HR = 0.66, 95% CI = 0.55-0.78, $p < 0.001$). Dementsprechend fand die Therapie mit Sorafenib Eingang in die Leitlinien der AASLD [1] und der NCCN [198] und wird als Standard empfohlen bei Patienten im Child-Pugh-Stadium A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann.
Sorafenib verursachte insbesondere Toxizitäten in Form von Diarrhoe, Hand-Fuss-Syndrom und arterieller Hypertonie. Blutungen traten nicht vermehrt auf. Als negativ gilt es zu bewerten, dass bei keiner Studie eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verlängerung der Zeit bis zu einem symptomatischen Progress demonstriert

werden konnte. Es gilt relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zu beachten: in der SHARP-Studie wurden überwiegend europäische Patienten mit guter Leberfunktion im Child-Pugh-Stadium A behandelt. Das Überleben wurde im Vergleich zu Placebo von 7,9 auf 10,7 Monate verlängert. Die Phase-III-Studie mit asiatisch-pazifischem, überwiegend HBV-assoziiertem HCC-Patientenkollektiv hatte im Gegensatz zur SHARP-Studie kein primäres Zielkriterium, was es bei der Beurteilung der statistischen Werte zu berücksichtigen gilt. Das Gesamtüberleben konnte auch in dieser Studie signifikant von 4,2 auf 6,5 Monate verlängert werden. In einer Subgruppenanalyse konnte kein Vorteil einer Sorafenibtherapie bei Vorliegen von Lungenmetastasen nachgewiesen werden. Die Phase-II-Studie evaluierte die Kombination von Doxorubicin mit Sorafenib. Diese Studie ist für die klinische Praxis relativ bedeutungslos, weil in Deutschland HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose in der Regel aufgrund der Toxizität nicht zytostatisch mit Anthrazyklinen behandelt werden.

Das Patientenkollektiv in den SHARP- bzw. asiatisch-pazifischen Studien war folgendermaßen definiert: ECOG 0-2, Child-Pugh-Stadium A, Lebenserwartung > 3 Monate, fehlende Möglichkeit bzw. Progress einer lokoregionären oder chirurgischen Therapie. In beiden Studien lag der Anteil von behandelten ECOG-2-Patienten nur bei 5% bzw. 8%, die Subgruppenanalysen zeigten aber keine schlechteren Effektivitätsdaten als in ECOG-0-Patienten. In beiden Phase-III-Studien wurden nahezu ausschließlich Patienten im Child-Pugh-Stadium A behandelt.

Es liegen insgesamt 14 Publikationen vor, die den Stellenwert von Sorafenib bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B untersuchten [189, 369-381]. Es handelt sich überwiegend um Studien mit deutlichen methodischen Schwächen, die einem Evidenzlevel 4 oder bestenfalls 3b entsprechen. Ein Überlebensvorteil gegenüber BSC konnte in keiner Studie nachgewiesen werden. Das mediane OS bei Child-Pugh-B-Patienten lag zwischen 1,5 und 4,5 Monaten. In den vergleichenden Child-Pugh-A-Kollektiven lag das mediane OS dagegen zwischen 6,5 und 13 Monaten. Die Disease Control Rate sank in einer Studie aus Korea von 53% im Child-Pugh-Stadium A auf 28% im Child-Pugh-Stadium B. Eine Sorafenibbehandlung im Child-Pugh-Stadium B ist im Vergleich zum Child-Pugh-Stadium A mit einer höheren hämatologischen Toxizität assoziiert (33 vs. 17%, Yau et al. [372]). Auch eine Verschlechterung der Leberfunktion und Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen sind mit einer Sorafenibbehandlung im Child-Pugh-Stadium B assoziiert [372, 380, 383]. Andere nicht-hämatologische Toxizitäten traten aber nicht gehäuft auf. Zusammenfassend wird eine Sorafenibtherapie im Child-Pugh-Stadium B aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage nicht empfohlen. Im Einzelfall kann bei einem Patienten in einem kompensierten Child-Pugh-Stadium B unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Lebenserwartung und der Patientenmotivation eine Sorafenibtherapie versucht werden. Ob man bei diesen Patienten prinzipiell mit einer niedrigeren Sorafenibdosis beginnen sollte, ist unklar.

Das Ansprechen unter Sorafenib wird radiologisch/sonomorphologisch mit den im Vergleich zu Therapiebeginn identischen Methoden (dynamisches KM-CT, MRT, KM-Sonographie oder konventionelle B-Mode-Sonographie) durchgeführt. Unter einer Sorafenibtherapie kann es zu einer zunehmenden Tumornekrose ohne Größenabnahme bzw. sogar mit Größenzunahme der Läsion kommen, so dass eine enge Interaktion zwischen klinischem Onkologen und befundendem Radiologen unter Berücksichtigung von Klinik, Labor, ggf. Tumormarker und bildgebendem Befund bei der Verlaufsbeurteilung sinnvoll ist. Falls AFP signifikant erhöht ist, kann dieser Tumormarker ebenfalls zur Verlaufskontrolle herangezogen werden [384]. Bei stark

erhöhten Transaminasen, z.B. im Rahmen einer aktiven NASH oder chronischen HBV-/ HCV-Infektion, ist der AFP-Wert nur bedingt verwertbar, weil es im Rahmen der Leberregeneration zu einer nicht-neoplastischen AFP-Produktion kommen kann. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (ECOG, FHSI-8 Fragebogen) wurde in den beiden Phase-III-Studien ebenfalls als Tumorprogress gewertet.
Nach GCP-Empfehlung sollten in den ersten 4 Wochen alle 2 Wochen, danach alle 4 Wochen klinische (Vitalparameter, insbesondere. Blutdruck) und laborchemische (Differentialblutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Bilirubin, Albumin, CRP) Verlaufskontrollen erfolgen. Schilddrüsenwerte sollten alle 2-3 Monate kontrolliert werden.

Tabelle 20: Sorafenib bei Patienten im Stadium Child-Pugh B

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Wörns M.A. [369]	2009	Deutschland	Fallserie	34 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib Child-Pugh A n=15 Child-Pugh B n=15 Child-Pugh C n=4	Mittleres Gesamtüberleben 7,2 Monate für Patienten mit erhaltener Leberfunktion vs. 3,4 Monate für Patienten ohne	single arm	4
Schütte K. [370]	2011	Deutschland	Fallserie	50 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib, davon 13 zusätzlich. lokoregionale Therapie Child-Pugh A n=17 Child-Pugh B n=24	Tolerabilität bei beiden Gruppen Child-Pugh A und Child-Pugh B mäßig; höheres mittleres Überleben in Child-Pugh-A als Child-Pugh B	single arm	4
Miller A.A. [371]	2009	USA	Kohortenstudie	138 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib in 9 Gruppen unterschiedlicher Laborwerte und Eigenschaften	Dosierungsempfehlung für Sorafenib entsprechend Laborparametern der 9 Kohorten		4
Yau T. [372]	2009	China	Fallserie	51 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib Child-Pugh A n=36 Child-Pugh B n=13 Child-Pugh C n=2	Mittleres Gesamtüberleben 5 Monate	single arm	4
Shim J.H. [373]	2009	Korea	Fallserie	57 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib	Partielle Ansprechrate 5,3%, Stabilisierung 35,1%; mittlere TTP: 9,1 Wochen	Single arm, retrospektiv	4
Pinter M. [374]	2011	Österreich	Fallserie	59 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib n=148 Sorafenib n=78 best supportive care (before Sorafenib)	TTP: 2,8 Monate; Gesamtüberleben: 6,5 Monate	single arm, retrospektiv	4

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Cheng A.L- [375]	2009	Taiwan	RCT	226 Patienten mit HCC; 150 bekamen Sorafenib, 76 Placebo	Sorafenib mittlere Überlebensrate: 6,5 Monate vs. 4,2 Placebo; Mittlere TTP Sorafenib: 2,8 Monate vs. 1,4 in Placebo	23 medizinische Zentren	1b
Kim J.E. [376]	2011	Korea	Fallserie	267 Patienten mit HCC und Zirrhose bekamen Sorafenib; Vgl. Child-Pugh A und Child-Pugh B	Effektivität und Überleben waren schlechter in Child-Pugh-B als Child-Pugh A	single arm, retrospektiv	4
Hollebecque A. [189]	2011	Frankreich	Fallserie	120 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib; 100 Child-Pugh A, 20 Child-Pugh-B	Gesamtüberleben 11,1 Monate; Mittleres Überleben Child-Pugh-A: 13 Monate, Child-Pugh-B: 4,5 Monate	single arm	4
Llovet J.M. [377]	2008	Spanien	RCT	602 Patienten mit HCC; 299 bekamen Sorafenib, 303 Placebo	Mittleres Überleben Sorafenib: 10,7 Monate vs. 7,9 Monate Placebo; kein sign. Unterschied in TTP	121 medizinische Zentren, Verblindungs-durchführung nicht beschrieben	1b
Ozenne V. [378]	2010	Frankreich	Fallserie	50 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib	50 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib	single-arm, retrospektiv	4
Abou-Alfa G.K. [379]	2011	USA/Italien	Fallserie	137 Patienten mit HCC und Zirrhose bekamen Sorafenib; 98 Child-Pugh A, 38 Child-Pugh B, 1 Child-Pugh missing	Mittleres Gesamtüberleben Child-Pugh A 9,5 Monate, Child-Pugh B 3,2 Monate	single arm	4
Pinter M. [380]	2009	Österreich	Fallserie	59 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib Child-Pugh A n=26 Child-Pugh B n=23 Child-Pugh C n=10	TTP: 2,8 Monate; Gesamtüberleben: 6,5 Monate	single arm, retrospektiv	4

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Iavarone M. [381]	2011	Italien	Beobachtungsstudie	296 Patienten mit fortgeschrittenem . HCC (BCLC-Kriterium. C und B, falls unfit für lokoablative Therapie) und Sorafenib-Therapie	91% hatten mindestens einen AE (adverse event), bei 54% wurde die Dosis reduziert. Therapieabbruch bei 79%. Schlechter ECOG Status, makroskopisch. vaskuläre. Invasion, extrahepatische. Streuung und frühe radiologische. Progression sind Prädiktoren für Mortalität.	Pat. aus 6 Zentren; 2% drop-out	4

3.6.2. Andere Verfahren und Chemotherapie

In der Behandlung des HCCs sind eine Reihe von Chemotherapeutika in klinischen Studien erprobt worden. Bei den meisten Untersuchungen handelt es sich um nicht-randomisierte Phase-2-Studien mit geringer Patientenzahl. Einige wenige Studien haben in einem Phase-3-Design verschiedene systemische Behandlungsansätze miteinander verglichen [385-388]. Insbesondere Doxorubicin und Somatostatin sind im Rahmen dieser Untersuchungen eingesetzt worden. Auf dem Boden dieser Untersuchungen lässt sich derzeit auch unter Berücksichtigung der Toxizität keine Indikation zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Leberzirrhose mit Hilfe einer Chemotherapie ableiten.

3.6.3. Andere Substanzen

Zu zahlreichen weiteren präklinisch und klinisch geprüften Substanzen gehören die Wirkstoffe wie Tamoxifen, Octreotid oder Celecoxib. Z.T. liegen in vitro und in vivo Daten vor, die alleine oder synergistisch mit bestimmten Chemotherapeutika Wirkung zeigen. Aufgrund der Expression von Hormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron und Androgen) und des Somatostatin-Rezeptors wurden kleine Phase-I-II-Studien durchgeführt [389-392]. Da über Interaktionen wenig bekannt ist, aber eine Wirkungsabschwächung von Substanzen, die Cytochrom P450 3A4 beeinflussen, möglich ist, sollte der parallele Gebrauch z.B. mit Sorafenib vermieden werden.

Tamoxifen wurde in meist kleinen, nicht-randomisierten Phase-I-II-Studien getestet [389-393]. Initial fanden sich positive Ergebnisse [390, 392], die sich in randomisierten Studien nicht bestätigen ließen [393-395]. In einer Cochrane-Metaanalyse von 2004 konnte kein Benefit einer Tamoxifen-Therapie nachgewiesen werden [396]. Daten, die den Einsatz von Tamoxifen überzeugend unterstützen, sind seitdem nicht publiziert worden [1]. Der Einsatz von Tamoxifen verlängert das Überleben von Patienten mit HCC nicht. Bei fehlender Aktivität ist der Einsatz beim HCC nicht gerechtfertigt.

Megestrolacetat ist ein künstliches Progesteron-Derivat. Es wurde diskutiert, dass Patienten mit HCC mutierte Östrogen-Rezeptoren besitzen, die nur durch Megestrolacetat und nicht durch Tamoxifen blockiert werden können [1, 397-398]. Es wurden eine Reihe kleinerer, meist monozentrischer Studien zum Einsatz von Megestrolacetat beim HCC durchgeführt (21-24). Bei uneinheitlichen Ergebnissen mit geringen Patientenzahlen ist eine abschließende Evidenzbewertung der Substanz nicht möglich und auch der Einsatz zur Tumorkontrolle nicht belegt [1, 399].

Nach einer initialen randomisierten Phase-II-Studie mit einem verbesserten Überleben im Octreotid-Arm bei Patienten mit HCC und Expression des Somatostatin-Rezeptors [400] konnten die positiven Ergebnisse in mehreren Studien nicht reproduziert werden [401-404]. In den beiden letzten Studien konnte weder eine Verbesserung des Überlebens noch eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden. Für den Einsatz von Octreotid beim HCC besteht daher keine Evidenz.

Celecoxib hemmt selektiv die Cyclooxygenase-2 (COX-2), ein Schlüsselenzym zur Produktion von Prostaglandinen, denen in der Karzinogenese über chronische Entzündungsreaktionen promovierende Eigenschaften zugeschrieben werden. In humanen Hepatom- und Hepatokarzinom-Zellen wurden teilweise erhöhte COX-2-Expressionen nachgewiesen. Hier führte die COX-2 Inhibition zur Induktion von Apoptose und erniedrigter Tumorzellproliferation [405]. Es gibt wenige Einzelfallberichte über gutes Ansprechen auf eine Therapie mit dem COX-2-Inhibitor

Celecoxib [406]. Celecoxib wurde und wird in einigen Phase-I-II-Studien untersucht. Allerdings ist erst eine nicht-randomisierte Studie publiziert [407]. Die Kombination von Celecoxib mit Chemotherapie von 5-FU, Cyclophosphamid bei 15 multidrug-resistenz (MDR)-positiven Patienten hat das Ansprechen nur mittels nicht-standardisierter Methoden wie dem Ultraschall und durch Bestimmung der Tumormarker AFP und Glypican-3 untersucht [407]. Die vorliegenden schwachen Daten rechtfertigen den Einsatz von Celecoxib außerhalb von Studien nicht. Zahlreiche kleinere Studien zur immunologischen Therapie des HCCs haben bisher zwar vereinzelt vielversprechende Ergebnisse gezeigt [408]. Daten von großen randomisierten Daten fehlen derzeit noch, so dass diese Therapien nicht empfohlen werden können.

Darüber hinaus wurden eine Vielzahl molekularer Therapien, entweder als einzelne Substanz oder in Kombination mit Chemotherapeutika in Phase-II- und III-Studien getestet. Bislang konnte jedoch keine dieser Substanzen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen bzw. müssen die Ergebnisse durch weitere randomisierte Studien bestätigt werden. Zu diesen Substanzen zählen unter anderem:

Sunitinib [409-411]

Bevacizumab [412]

Bevacizumab+Erlotinib [413-414]

Bevacizumab+Gemcitabine+Oxaliplatin [415]

Bevacizumab+Capecitabine [416]

Bevacizumab+Capecitabine+Oxaliplatin [417]

Erlotinib [418-419]

Erlotinib+Docetaxel [420]

Cetuximab [421]

Cetuximab+Gemcitabine+Oxaliplatin [422]

Cetuximab+Capecitabine+Oxaliplatin [423]

Brivanib [424]

Beurteilung des Therapieansprechens

In den internationalen Leitlinien gibt es keine einheitliche und schlüssige Empfehlung zur Überwachung des Therapieansprechens einer systemischen Sorafenib-Therapie. Die radiologische Kontrolle mittels CT oder MRT wird empfohlen, wobei auf die Limitationen der Beurteilung anhand der RECIST- oder WHO-Kriterien hingewiesen werden muss [196]. Die Ergänzung dieser radiologischen Kriterien um die Darstellung der Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase (perfusion CT, dynamic contrast enhanced CT) wird empfohlen, um das Tumoransprechen zu beurteilen, ebenso die Beurteilung der T1/T2-Gewichtung im MRT in Abhängigkeit von Einblutung und Nekrosefläche [358, 425-426]. Hierzu existieren jedoch nur Daten einer prospektiven Studie mit insgesamt 21 untersuchten Patienten, die weitere Studien zur T1/T2-Gewichtung empfiehlt, da bislang keine Korrelation mit RECIST erstellt werden kann [427]. In einer weiteren Studie aus diesem Zentrum konnte eine Überlegenheit der

funktionellen EASL- und AASLD-Scores gegenüber RECIST gezeigt werden [428]. Ein neues Scoring-System (Produkt aus WHO- und EASL-Score) zeigte sich in einer Studie an 81 Patienten überlegen [429]. Sensitive prädiktive (Serum-)Biomarker sind zurzeit nicht etabliert.

3.6.4. Indikation für eine Zweitlinientherapie

3.74.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Nach Progress unter einer Sorafenibtherapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumortherapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.
	starker Konsens

Hintergrund

Ausreichende Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit antitumoraler Therapien (TKI, Antikörper, Chemotherapie) bei Erkrankungsprogress unter Sorafenib liegen bislang nicht vor. Dennoch kann einem Patienten im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine Zweitlinientherapie angeboten werden.

3.6.5. Sonderfall nicht-zirrhotische Leber

3.75.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei Patienten mit einem HCC ohne Leberzirrhose, die lokoregionär nicht kontrolliert werden können, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten besteht die Indikation zu einer Systemtherapie mit Sorafenib. Eine systemische Chemotherapie kann bei Sorafenib-Versagen/-Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen gegen Sorafenib angeboten werden.
	starker Konsens

Etwa 15-20% der HCCs in Deutschland treten in der nicht-zirrhotischen Leber auf [430]. Eine Systemtherapie kommt bei Patienten mit nicht-zirrhotischer Leber und nicht-resektablem und/oder metastasiertem HCC in Frage, sofern lokale und (loko-) regionale Therapieverfahren nicht möglich sind bzw. die Tumorerkrankung unter diesen Therapieverfahren progredient ist. Leider geht aus den vorhandenen Veröffentlichungen der SHARP-Studie nicht hervor, wie viele Patienten ohne Leberzirrhose behandelt wurden.

Die Verträglichkeit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie ist möglicherweise bei Patienten mit fehlender Leberzirrhose besser als bei solchen mit Leberzirrhose [431-432]. Allerdings ist auch bei nicht-zirrhotischer Leber die Effektivität von Chemotherapien limitiert. Am häufigsten wurde im Rahmen klinischer Studien Doxorubicin eingesetzt. Unter einer Doxorubicin-Monotherapie zeigten sich in Studien bei Patienten mit gut kompensierter Leberfunktion bzw. ohne Leberzirrhose objektive Ansprechraten von maximal 20% [388]. Der Überlebensvorteil unter einer

Therapie mit Doxorubicin ist allenfalls gering verglichen mit bester supportiver Therapie [433]. Zahlreiche Kombinationschemotherapien wurden in Studien eingesetzt, ohne dass eindeutige Daten zur Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit gut kompensierter oder fehlender Leberzirrhose vorliegen [434-436]. Eine intensivierte Chemotherapie mit Cisplatin, Doxorubicin, 5-Fluorouracil und Interferon alfa (PIAF) zeigte bei Patienten mit Bilirubin-Serumspiegeln von ≤ 30 µmol/L kein signifikant besseres Ansprechen oder Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie im Rahmen einer Phase-III-Studie [388]. Rund 50% der Patienten in dieser Studie hatten keine Leberzirrhose.

In einer retrospektiven Studie zeigte sich bei 24 Patienten mit HCC in nicht-zirrhotischer Leber unter einer Kombinationstherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin eine Ansprechrate von 22% und ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten [437].

Zusammenfassend gibt es keine allgemein anerkannte Chemotherapie des HCCs bei Patienten mit guter Leberfunktion bzw. fehlender Leberzirrhose. Somit sollte eine Chemotherapie bei Patienten mit nicht-zirrhotischer Leber bevorzugt in klinischen Studien erfolgen.

Eine Kombination von Chemotherapie und molekularen oder anderen systemischen Therapien ist nicht etabliert und sollte nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Eine Phase-II-Studie mit 96 Patienten mit gut kompensierter Leberfunktion zeigte ein verlängertes progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben unter kombinierter Behandlung mit Doxorubicin und Sorafenib verglichen mit einer Doxorubicin-Monotherapie (medianes Gesamtüberleben 13,7 vs. 6,5 Monate, p = 0,006) [438]. Eine allgemeine Empfehlung zur Kombination von Doxorubicin mit Sorafenib ist daraus auch bei nicht-zirrhotischer Leber nicht abzuleiten.

Eine systemische Chemotherapie als neoadjuvanter Ansatz vor Resektion, als Bridging vor einer Lebertransplantation oder als adjuvanter Ansatz nach Resektion ist nach derzeitiger Datenlage nicht indiziert.

Unter einer Chemotherapie ist das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei HBsAg-positiven Patienten erhöht. Eine prospektive Studie mit 102 HBsAg-positiven Patienten mit HCC, bei denen eine systemische Chemotherapie ohne begleitende antivirale Therapie durchgeführt wurde, zeigte bei 36% der Patienten eine Hepatitis-B-Reaktivierung [439].

Ein Sonderfall stellt hier das fibrolamelläre HCC dar. Hier ist die Resektion die Therapie der Wahl. [440-441]. Die Rolle einer systemischen Chemotherapie bleibt aufgrund der Vielzahl der eingesetzten Substanzen und der geringen Patientenzahlen unklar. Patt et al. untersuchten die Effektivität von 5 FU und Interferon alfa-2b, hierbei hatten 5 von 8 Patienten eine partielles oder komplettes Ansprechen [442].

3.7. Supportivtherapien

3.7.1. Ernährung

3.7.1.1. Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Therapie des HCCs?

3.76.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Mangelernährung beeinträchtigt die Therapietoleranz und damit die Therapiewirksamkeit. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Für den Nachweis einer Unterernährung genügen meist einfache klinische Verfahren wie u.a. das Mangelernährungsscreening (z.B. Subjective Global Assessement, SGA; Nutrition Risk Screening, NRS) oder anthropometrische oder Muskelkraft-Messungen [443-446]. Longitudinalstudien zeigten für Tumorpatienten mit Gewichtsverlust gegenüber Patienten ohne Gewichtsverlust ausgeprägtere therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie geringere Ansprechraten der Tumoren [447-450].

3.7.1.2. Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Prognose bei HCC?

3.77.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Mangelernährung ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und Erkrankungsprognose assoziiert. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Longitudinalstudien zeigten für Tumorpatienten mit Gewichtsverlust gegenüber Patienten ohne Gewichtsverlust eine geringere körperliche Aktivität, eine geringere subjektive Lebensqualität und ein reduziertes Überleben [447-456].

3.7.1.3. Beeinflussen Ernährungstherapien die HCC-Prognose?

3.78.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, so dass 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 Zirrhosepatienten ohne HCC behandelt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Eine Prognoseverbesserung für Tumorerkrankungen durch Ernährungsinterventionen konnte bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass nur wenige gute prospektive Daten vorliegen und dass der Hauptgrund für die knappe Datenlage darin besteht, dass für randomisierte Studien aus ethischen Gründen Patienten mit erhaltener Nahrungsaufnahme, normalem Körpergewicht und ohne ausgeprägten Gewichtsverlust eingeschlossen wurden. Für Patienten mit Leberzirrhose konnte in 5 randomisierten Studien (mit insgesamt 245 Patienten) gezeigt werden, dass bei Patienten mit Leberzirrhose eine enterale (Zusatz-) Ernährung insbesondere in Form eiweißreicher Trinknahrungen die Leberfunktion und den Ernährungsstatus verbessert [457-461] und dass eine enterale Ernährung bei schwer mangelernährten Zirrhosepatienten das Überleben verlängert [462].

Bei unzureichender Nahrungsaufnahme unterhalb des empfohlenen Bereichs von 35-40 kcal/kg/d und 1.2-1.5 g/kg/d Eiweiß (bei Zirrhose und postoperativ), bzw. 20-30 kcal/kg/d und 1.2-1.5 g/kg/d Eiweiß (in allen anderen Situationen) sollte deshalb eine supplementierende enterale Ernährung verwendet werden. Da für Tumorpatienten keine einheitlichen Abweichungen des Energie- und Nährstoffbedarfs vom Normalbedarf nachweisbar sind, wird als Faustregel eine Orientierung am Bedarf Gesunder empfohlen [447, 463-470]. Die Empfehlungen für Patienten mit Leberzirrhose orientieren sich an den Daten publizierter Studien [443, 446, 458, 460-462, 471-474].

Wenn ein Patient keine ausreichende orale Zufuhr durch normale Kost beibehalten kann, sollten Trinknahrungen oder eine Sondenernährung – auch beim Vorliegen von Ösophagusvarizen - eingesetzt werden. Die vorliegenden Daten machen es wahrscheinlich, dass beim Vorliegen einer Leberzirrhose die Absicherung einer quantitativ ausreichenden Nährstoffaufnahme ein primäres Therapieziel sein sollte [443, 446, 458-460, 462, 473]. Eine Zurückhaltung bei der Einbringung dünnlumiger nasogastraler Sonden wegen des Risikos gastrointestinaler Blutungen lässt sich durch die Literatur nicht stützen [458, 462, 475]. Die Anlage von PEG-Sonden ist dagegen mit einem höheren Risiko für Komplikationen (Aszites, Varizen) assoziiert und wird nicht empfohlen. Als Nährlösung werden generell hochmolekulare Nahrungen empfohlen [476], bei Aszites sollten aus Gründen der Flüssigkeitsbilanz Nahrungen mit hoher Energiedichte in Betracht gezogen werden [443].

Präoperativ sollte bei Patienten mit hohem ernährungsbedingtem Risiko vor großen chirurgischen Eingriffen eine künstliche Ernährung über 10-14 Tage durchgeführt werden, auch wenn dadurch eine Operation verschoben werden muss, denn bei schwerer Mangelernährung kann eine präoperativ über 10-14 Tage durchgeführte

Ernährungstherapie die postoperative Komplikationsrate signifikant vermindern [477-481].

3.79.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCCs empfohlen, um postoperative Komplikationen – insbesondere Infektionen – zu minimieren.
	starker Konsens

Hintergrund

Im Vergleich mit reiner Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution verkürzt eine frühzeitig begonnene postoperative Ernährungsbehandlung die Beatmungs- und die Intensivzeit und verringert das Infektionsrisiko [482-484]. Eine randomiserte Studie an 124 Patienten, die wegen eines HCCs teilhepatektomiert wurden, ergab für eine zur oralen Ernährung ergänzende prä- und postoperative teilparenterale Ernährung im Vergleich zur intravenösen Gabe von 5% Glukose und Kochsalz eine signifikant verringerte postoperative Komplikationsrate, insbesondere weniger Sepsisfälle [483]. Eine postoperative Ernährungstherapie sollte möglichst innerhalb von 12-24 Stunden und präferentiell auf oralem Weg oder über eine enterale Sonde begonnen werden [477, 485-489].

3.7.2. Palliativtherapie

3.7.2.1. Pruritus

3.80.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Pruritus ist ein häufiges Symptom beim fortgeschrittenen HCC. 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 [490]. 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 Folge 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, nicht-maligne

Lebererkrankungen [491-492]. Bezüglich der medikamentösen Behandlung des Pruritus ist die Studienlage begrenzt. Rifampicin in einer Dosierung von 300-600 mg/d bzw. 10mg/kg KG/d oral [493-494], Naltrexon 25-50 mg/d oral [495] oder Cholestyramin 10-15 mg/kg KG/d oral zeigten in mehreren Studien Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Naloxon 0,2 microg/kg KG/min intravenös [496] und des Serotonin Reuptake Inhibitors Sertralin 75-100 mg/d [497] konnten in jeweils einer randomisierten Studie gezeigt werden.

Die Studienlage zu Ursodeochycholsäure bezüglich der Verbesserung des Pruritus ist nicht überzeugend. Während Ursodeochycholsäure bei der PBC und der PSC in dieser Hinsicht nicht wirksam ist [498-499], führt es bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase zu einer Besserung [500].

Die Ergebnisse zu Ondansetron sind widersprüchlich. Einzelfallbeschreibungen oder Fallserien gibt es für Propofol intravenös, Lidocain intravenös, Dronabidol oral, Butorphanol nasal sowie Phenobarbital oral.

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

3.7.3. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

3.7.3.1. Bedeutung der Bewegungstherapie auf die Eindämmung der Nebenwirkungen von Chemotherapie

3.81.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Patienten mit HCC sollten – im Rahmen ihrer Möglichkeiten – zu körperlichen Aktivitäten motiviert werden.
	starker Konsens

Hintergrund

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 [501]. Die verminderte Sauerstoffkapazität wird als ein prognostischer Faktor angesehen und korreliert mit der Mortalität nach LTx [502-503]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Peak-Flow und dem Stadium der Lebererkrankung [501-502]. Ein spezielles Rehabiliationsprogramm für diese Patienten wird vorgeschlagen [503].

Um die Muskelmasse der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und HCC zu erhalten, sollten ein leichtes Ausdauer- und ein spezielles Muskelaufbautraining empfohlen werden.

3.82.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder Therapie bedingten Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

In der Cochrane Übersichtsarbeit, in der insgesamt 28 Studien mit mehr als 2.200 Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten mit einbezogen wurden, zeigte sich, dass Bewegungstherapie eine sichere und leicht durchzuführende Intervention ist, die wirkungsvoll gegen das krebsbedingte Fatigue-Syndrom eingesetzt werden kann [504]. Den betroffenen Patienten kann somit bei der Bewältigung ihrer Beschwerden geholfen werden. Die Übersichtsarbeit zeigt, dass Trainingsprogramme während und unmittelbar nach der regulären Krebsbehandlung die Intensität des Fatigue-Syndroms verringern können. Durch die Heterogenität der verwendeten Studien kann keine Empfehlung über Dauer oder Frequenz der Bewegungstherapie ausgesprochen werden. Hier ist der jeweilige individuelle Belastungszustand zu berücksichtigen. In Bezug auf die Bewegungsformen empfehlen wir aufgrund der vorliegenden Übersichtsarbeiten vor allem Ausdauertraining auf geringem Level. Es können nur Aussagen für Krebserkrankungen im Allgemeinen gemacht werden, da keine Evidenz für Patienten mit HCC im Speziellen nachzuweisen ist. Die Übersichtsarbeit von Cramp und Daniel, setzt sich mit verschiedenen Krebsarten auseinander und macht so deutlich, dass die Aussagen ebenfalls auf Patienten mit HCC übertragen werden können [504]. Darüber hinaus untermauern verschiedene Übersichtsarbeiten und Studien, dass die Bewegungstherapie zur Verbesserung der krebsbezogenen Lebensqualität als Resultat verbesserter körperlicher Funktionen, verbesserter Kraftausdauer mit Erhalt der Muskelmasse und Beweglichkeit beitragen können.

3.7.3.2. Bedeutung der Bewegungstherapie auf die Lebensqualität und Prognose

Literatur zu Lebensqualität s.u., zu Prognose s.o. (nur indirekt)

3.7.3.3. Rehabilitationsmaßnahmen

3.83.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.
	starker Konsens

3.84.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden
	starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium leiden unter Fatigue, welche auch in der Mehrheit der Patienten nach einer Lebertransplantation bestehen bleibt [503, 505].

Dabei verspüren die Patienten weniger eine psychovegetative Erschöpfung, sondern vermehrt eine körperlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit [505]. Daher sollte ein spezielles Rehabilitationsprogramm zur Verbesserung der kardio-respiratorischen Leistungsfähigkeit angeboten werden [503, 506].

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 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.

Ziel 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 RehAnglG und im SGB IX konkretisiert.

Der Rehabilitationsbedarf nach Behandlung von hepatozellulären 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 [507-508].

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/).

3.7.4. Psychoonkologie

3.7.4.1. Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

Siehe hierzu auch Leitlinie zur Psychoonkologie im Leitlinienprogramm Onkologie, die in 2013 erscheint (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html).

3.85.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC und ihren Angehörigen soll 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. Diese individuellen Anliegen, Bedürfnisse und Präferenzen sollen wiederholt im Krankheitsverlauf, insbesondere in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Rezidiv/Progredienz) erfragt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

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 [509-510].

Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischen Befinden und höherer Lebensqualität [511-514].

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 [514-516]. 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 [517-518]. 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 [519-521]. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollen wann immer möglich einbezogen werden.
Die Präferenzen hinsichtlich patientenzentrierter Kommunikation (PZK) variieren [522] 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 [523-525]. Patienten, die ihren Arzt als ‚empathisch' und ‚aufmerksam' empfanden, waren nach der Konsultation zufriedener, psychisch weniger belastet und hatten eine höhere Selbstwirksamkeit [523, 526-527].

Die Ergebnisse einer Metaanalyse sprechen für einen messbaren, wenn auch diskreten Nutzen patientenzentrierter Kommunikation (durchgehend objektiviert mit Audio/Video-Aufnahmen) für Krebspatienten in Form höherer Zufriedenheit [528-530]. Einzelne RCTs zeigen kurzfristige Effekte patientenzentrierter Interaktion, mit geringen Verbesserungen im Bereich von Angst [531], Depressivität [514] und von situativer Angst beim Überbringen von schlechten Nachrichten [527].

3.7.4.2. Erfassung der Lebensqualität

3.86.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Ergänzend zu den klassischen Parametern für die Beurteilung und Planung von Therapiemaßnahmen haben patientengenerierte Informationen (PRO = patient reported outcome) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) einen hohen Stellenwert. Kontrollierte Studien sprechen für den Nutzen einer Routine-Erfassung der HRQL in der klinischen Patientenversorgung – hinsichtlich Patientenzufriedenheit und Verbesserung der Arzt-Patient-Kommunikation ohne erhöhten Zeitaufwand [532-535]. Die systematische Erfassung von PRO-Informationen verbessert die frühzeitige Identifizierung von Symptomen, Problembereichen und Therapie-Nebenwirkungen und hat Einfluss auf Therapieentscheidungen, vor allem bei palliativem Therapieziel [532, 536]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stellt die vom Patient selbst geschätzte HRQL einen unabhängigen prognostischen Prädiktor dar, was auch bei Patienten mit HCC gezeigt werden konnte [537-540]; sie sollte möglichst in Behandlungspfaden einbezogen werden. Schließlich sollte in Studien die HRQL als Maß für den Nutzen von Therapien die primären Outcomes wie Überlebenszeit usw. ergänzen und systematisch erfasst werden.
Zur Messung der Lebensqualität sind geeignete standardisierte Fragebögen - generelle und spezifisch für HCC - einzusetzen, welche die Lebensqualität im Selbsturteil des Patienten abbilden und die körperlichen, psychischen und sozialen Funktionen sowie Symptome, z.B. Fatigue, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Übelkeit erfassen [541]. In deutscher Übersetzung liegt eine Reihe von standardisierten, praktikablen und international vergleichbaren Fragebögen vor (Auswahl):

- EORTC QLQ-C 30 - Kernfragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität der EORTC (30 Items) [542]
- FACT-Skalen - Functional Assessment of Cancer Therapy (32 Items) [543]
- SF-36 Health Survey Short Form (36 Items) [544]

Die aufgeführten Instrumente sind hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Veränderungs-Sensitivität) eingehend geprüft [542, 545]. Es sollte aufgrund klinischer Erwägungen entschieden werden, welches Instrument für welche Fragestellung in einem bestimmten Setting geeignet ist und einem Patienten zugemutet werden kann.
Die generellen HRQL-Instrumente sind durch spezifische Module für Patienten mit HCC zu ergänzen.

- Die Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-Hep) ergänzt die in den USA häufig verwendeten FACT-Skalen [543] um ein validiertes leberspezifisches Modul (nicht HCC-spezifisch). Darin bildet sich erwartbar ab, dass Symptome, Funktionsstatus und HRQL bei HCC-Patienten stark von der Leberfunktion beeinflusst werden.
- Das Modul der EORTC QLQ–HCC 18 liegt in einer international validierten Form und in deutscher Übersetzung vor [545].

Einer systematischen Übersicht über HRQL-Studien bei Patienten mit HCC zufolge wird die Interpretierbarkeit dieser HCC-spezifischen Skala HCC-18 jedoch kontrovers diskutiert [546].
Daher wird in der kürzlich von EASL und EORTC publizierten Praxis-Leitlinie die Entwicklung geeigneter und spezifischer Instrumente zur Erfassung der HRQL bei Patienten mit HCC, insbesondere in Therapievergleichsstudien, als vorrangige Forschungsnotwendigkeit benannt [95].
Eine umfassende systematische Review [547] von Studien zur HRQL bei Patienten mit HCC zeigte eine in allen Dimensionen schlechtere HRQL bei Patienten mit HCC im Vergleich mit gemischten Kollektiven von Krebspatienten, wobei fortgeschrittenes Stadium bzw. Rezidive, ein beeinträchtigter Funktionsstatus und stärkere Symptombelastung (Schmerz, Fatigue, Übelkeit) mit einer schlechteren HRQL einhergingen. Ebenso war die HRQL von Patienten mit Depressivität, ausgeprägter Unsicherheit bzw. Progredienzangst zum weiteren Krankheitsverlauf stärker beeinträchtigt [548-549].

Zu den Auswirkungen unterschiedlicher onkologischer Therapieverfahren, z.B. nach transarterieller Tumorbehandlung (u.a. TACE) oder RFA fanden sich uneinheitliche Ergebnisse: Patienten gaben nach Leberteilresektion eine bessere HRQL an als nach TACE; andererseits unterschieden sich Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht von solchen, die wegen nicht-maligner Erkrankungen transplantiert worden waren; und 70% gaben an, ein normales Leben zu führen [547]. Die bisher vorliegenden Studien, von denen die meisten aus Asien stammen, weisen einige methodische Schwächen auf, u.a. aufgrund selegierter, potenziell verzerrter Stichproben, und begründen die Notwendigkeit zukünftiger prospektiver Studien mit fundierter Methodik und Power in westlichen Kulturkreisen.

3.7.4.3. Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen

3.87.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.
	starker Konsens

Hintergrund

Über den gesamten Krankheitsverlauf treten behandlungsbedürftige psychische Belastungen und Störungen mit einer Häufigkeit von 20–35% bei Krebspatienten aller Tumorlokalisationen und Krankheitsstadien auf, wobei keine Daten speziell für Patienten mit HCC vorliegen. Es überwiegen Anpassungsstörungen (F 43.12), akute Belastungsreaktionen (F 43.0) gefolgt von depressiven Störungen (Major Depression 8-20%, Dysthymie 5-15%) [550-555]. Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung und hoher somatischer Beschwerdedruck sind mit höherem Risiko psychischer Störungen verbunden [556].

Ein beträchtlicher Prozentsatz psychischer Störungen bei Tumorpatienten wird nicht zutreffend diagnostiziert und bleibt unzureichend behandelt [552, 557-558] mit nachteiligen Auswirkungen auf körperliches Befinden, Funktionsstatus, Beschwerden (Schmerzen, Fatigue) und die Lebensqualität der Patienten [559]. Angesichts gesicherter Wirksamkeit psychosozialer und psychotherapeutischer Interventionen sollte das psychische Befinden der Patienten regelmäßig im Krankheitsverlauf, d.h. in allen Krisenphasen und zu Zeiten mit erwartbar hoher Belastung ermittelt werden. Neuere Studien sprechen für die Wirksamkeit von screeningbasierten psychosozialen Interventionen bei Tumorpatienten, z.B. abgestufte 'collaborative care' Modelle [551, 560-561]. Screening-Verfahren beinhalten die Beantwortung einiger einfacher, gezielter Fragen durch den Patienten, entweder im persönlichen Kontakt oder mit Hilfe eines Fragebogens. Verschiedene Screening-Verfahren stehen zur Identifizierung behandlungsbedürftiger Patienten mit hoher psychischer Belastung bzw. Komorbidität zur Verfügung:

1. Psychometrisch geprüfte und praktikable Fragebogen-Instrumente zur Selbsteinschätzung, die von Patienten als Papier- oder Computer-Version mit geringem Zeitaufwand und guter Akzeptanz ausgefüllt werden. Eine Übersicht mit Darstellung verschiedener Screeningverfahren findet sich bei [562-563]. Generell kann kein einzelnes Verfahren für alle klinischen Settings gleichermaßen empfohlen werden. Als besonders einfach und praktikabel hat sich das ‚Distress-Thermometer' (DT) bewährt, mit dem der Patient auf einer visuellen Analogskala von 0 (gar nicht belastet) bis 10 (extrem belastet) angibt, wie stark er sich in der letzten Woche belastet gefühlt hat [555, 564-566]. Ein Wert von 5 oder höher spricht für auffällige Belastung. Ergänzend umfasst eine Problemliste mit 36 Items mögliche Problembereiche.

2. Im Rahmen der ärztlichen oder Pflege-Anamnese können Patienten mit hoher Belastung (insbesondere Depressivität) mithilfe einfacher Screeningfragen identifiziert werden. Der „Zwei-Fragen-Test" stellt ein sehr zeitsparendes Verfahren

dar, das mit hoher Sensitivität und Spezifität das Vorliegen einer depressiven Störung ermittelt [567] und sich auch in der Palliativmedizin bewährt [568]:

- Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?
- Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Screeningverfahren erlauben definitionsgemäß keine Diagnose einer psychischen Störung; besteht eine auffällige Belastung bzw. der V.a. eine behandlungsbedürftige psychische Störung, ist eine diagnostische Abklärung mittels klinischer Diagnostik anzuschliessen [569].

3.7.4.4. Risikogruppen für psychische bzw. neuropsychiatrische Störungen

3.88.	**Konsensbasierte Empfehlung**
GCP	Angemessene professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll verfügbar sein.
	starker Konsens

Hintergrund

Professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll für alle Patienten verfügbar sein. Dies kann in Form eines psychoonkologischen oder psychiatrischen Konsil-/Liaison-Dienstes, durch psychoonkologische Fachkräfte in Organ- und onkologischen Zentren oder durch Einbeziehung niedergelassener ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeuten mit psychoonkologischer Qualifizierung [570-571] und in enger Kooperation mit und Rückmeldung an die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte erfolgen. Alle Patienten mit HCC sollen von ihren medizinischen Behandlern (Ärzten/Pflegekräften) über die Verfügbarkeit professioneller psychischer bzw. psychosozialer Mitbehandlung informiert werden.

4. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. [Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.].Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: http://www.aezq.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf). Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden zunächst im Rahmen einer Konsensuskonferenz von den anwesenden Experten hinsichtlich der Operationalisierbarkeit und Relevanz im Rahmen einer Präsenzveranstaltung bewertet. Die verbleibenden Indikatoren, die die Autoren für grundsätzlich relevant und operationalisierbar erachteten, wurden anschließend von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. **Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem:** Hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. **Klarheit der Definition:** Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. **Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung:** Kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. **Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators:** Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden; die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.)

5. **Risiken zur Fehlsteuerung:** Hier sollte bewertet werden, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.

Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden. Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren. Es wurden insgesamt 7 Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75% angenommen (siehe Tabelle 21).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Tabelle 21: Angenommene Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Leitlinienempfehlung	Angaben der S3-Leitlinie im Hinblick auf:
QI 1: Typisierung nach WHO-Klassifikation		
Z: Anzahl Patienten mit histologisch gesichertem HCC und Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation N: Alle Patienten mit histologisch gesichertem HCC	**3.17** Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sind zum einen Sonderformen (fibrolamelläres HCC und mischdifferentierte Tumoren (kombiniertes HCC/ICC)) und auch das frühe HCC vom progredienten HCC zu unterscheiden. Gegebenenfalls ist eine Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erforderlich.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig Typisierung des HCCs anhand der aktuellen WHO-Klassifikation. ***b) Evidenzgrundlage*** GCP
Anmerkung: WHO-Klassifikation: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System., 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010, Chapter 10, 195-261 (Stand: 10.2012)		
QI 2: Inhalt Befundberichte		
Z: Anzahl der Befundberichte von Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation, die Angaben zu: Staging (nach TNM-Klassifikation) Typing (nach WHO-Klassifikation) Grading Resektionsrand der Umgebungsleber vollständig enthalten N: Alle Befundberichte von Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation	**3.18** Die Bearbeitung und Befundung eines Resektates oder Explantates 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 nicht-tumorösen Leber ermitteln.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig Angaben zu Staging (nach TNM-Klassifikation), Typing (nach WHO-Klassifikation), Grading, Resektionsrand, der Umgebungsleber in den Befundberichten nach Resektion oder Explantation ***b) Evidenzgrundlage*** GCP
Anmerkung: TNM-Klassifikation: Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010 (Stand: 10.2012); WHO-Klassifikation: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System., 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010 (Stand: 10.2012)		
QI 3: Ausbreitungsdiagnostik		

Qualitätsindikator	Leitlinienempfehlung	Angaben der S3-Leitlinie im Hinblick auf:
Z: Anzahl Patienten mit HCC und mehrphasischer Schnittbildgebung zur Ausbreitungsdiagnostik mit Aussage zu Ausmaß und Gefäßeinbruch N: Alle Patienten mit HCC	**3.22** Ausmaß und Gefäßeinbruch des Tumors sollen bei jedem HCC durch ein kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren beurteilt werden. Bei HCC mit Multifokalität und / oder V.a. Gefäßeinbruch sollen extrahepatische Metastasen des HCCs abgeklärt werden.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig Aussagen zu Ausmaß und Gefäßeinbruch bei mehrphasischer Schnittbildgebung im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik ***b) Evidenzgrundlage*** GCP

Anmerkung: „Aussage zu Ausmaß und Gefäßeinbruch“ beinhaltet Angaben zu:

- Anzahl der HCC-suspekten Herde (Beschreibung von bis zu 5 Herden)
- Ausmaß der Einzelherde in mm
- Gefäßeinbruch (Makroinvasion)

QI 4: Vorstellung Tumorkonferenz

Z: Anzahl der Patienten mit HCC, die prätherapeutisch in der TK vorgestellt wurden N: Alle Patienten mit HCC	**3.33** Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung der Patienten in der Tumorkonferenz ***b) Evidenzgrundlage*** GCP

Qualitätsindikator	Leitlinienempfehlung	Angaben der S3-Leitlinie im Hinblick auf:
Anmerkung: • Teilnehmer TK: Gastroenterologe, Pathologe, interventioneller Radiologe, Viszeralchirurg • Videokonferenzen sind möglich		
QI 5: Nachsorge nach kurativem Verfahren		
Z: Anzahl der Patienten mit HCC und kurativem Verfahren, die über 2 Jahre alle 3-6 Monate eine Untersuchung mit mehrphasischer Schnittbildgebung erhalten haben N: Alle Patienten mit HCC und kurativem Verfahren vor mind. 2 Jahren	**3.54** Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) durchgeführt werden. Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Ablation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden. **Nr. 3.54.** zusätzlich: Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann. **Nr. 3.53** zusätzlich: Eine Erfolgskontrolle nach Ablation sollte nach 4 Wochen mittels mehrphasischem Schnittbildverfahren durchgeführt werden.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen mit mehrphasischer Schnittbildgebung nach kurativen Verfahren ***b) Evidenzgrundlage*** GCP
QI 6: CT/MRT nach TACE		
Z: Anzahl der Patienten mit HCC und TACE mit CT oder MRT (nativ, arteriell, portal-venös) 4-12 Wo. nach TACE	**Nr. 3.64** Die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens soll mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig CT oder MRT 4-12 Wo. nach TACE zur

Qualitätsindikator	Leitlinienempfehlung	Angaben der S3-Leitlinie im Hinblick auf:
N: Alle Patienten mit HCC und TACE	spätestens 3 Monate nach TACE erfolgen. Dabei sollen mehrphasische Untersuchungstechniken eingesetzt werden mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase. Im Falle der CT ist nach konventioneller TACE mit Lipiodol zusätzlich eine native Serie erforderlich.	Beurteilung des lokalen Therapieansprechens ***b) Evidenzgrundlage*** GCP
QI 7: RECIST-/EASL-Klassifikation nach TACE		
Z: Anzahl der Patienten mit HCC und TACE, bei denen das Therapieansprechen mittels RECIST- und EASL-Klassifikation beurteilt wurde N: Alle Patienten mit HCC und TACE	**Nr. 3.66** Zur Bewertung des lokalen Ansprechens nach TACE sollen die RECIST-Klassifikation und die EASL-Klassifikation verwendet werden.	***a) Qualitätsziel*** Möglichst häufig Verwendung der RECIST- und EASL-Klassifikation zur Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE ***b) Evidenzgrundlage*** GCP

Anmerkung:

RECIST-Klassifikation:

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–216.

EASL-Klassifikation:

Shim J et al. Which Response Criteria Best Help Predict Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Chemoembolization? A Validation Study of Old and New Models. Radiology 2012;262(2):708-18.

5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 7

Tabelle 2: Expertengruppe Qualitätsindikatoren 8

Tabelle 3: Weitere beteiligte Organisationen 10

Tabelle 4: Experten in beratender Funktion 10

Tabelle 5: Koordinatoren der Arbeitsgruppen 11

Tabelle 6: Schlüsselfragen 13

Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) 17

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung 20

Tabelle 9: Konsensusstärke 21

Tabelle 10: Diagnostische Sicherheit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CE-US) beim HCC 46

Tabelle 11: Diagnostische Sicherheit der kontrastmittelverstärkten MDCT beim HCC 49

Tabelle 12: Diagnostische Sicherheit der kontrastmittelverstärkten MRT beim HCC 51

Tabelle 13: BCLC-Klassifikation aus [197] 60

Tabelle 14: Zusammenfassung der Fallserien zur RFA kleiner HCCs (< 5 cm) bei potentiell resektablen Tumoren in zirrhotischen Lebern. 72

Tabelle 15: Zusammenfassung der vergleichenden RCTs von RFA und Resektion kleiner HCCs bei Leberzirrhose. 73

Tabelle 16: Zusammenfassung der Fallserien zur lokalen Ablation (außer RFA und PEI) kleiner HCCs bei Leberzirrhose. 74

Tabelle 17: Immunsuppression nach LTx 87

Tabelle 18: TACE bei Okklusion portaler Venen 93

Tabelle 19: Recist-Kriterien nach Therasse et al. [357] 98

Tabelle 20: Sorafenib bei Patienten im Stadium Child-Pugh B 106

Tabelle 21: Angenommene Qualitätsindikatoren 127

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden 58

7. Literaturverzeichnis

1. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update.* Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
2. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics.* CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
3. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.* Int J Cancer, 2010.
4. El-Serag, H.B., et al., *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update.* Ann Intern Med, 2003. **139**(10): p. 817-23.
5. Marrero, J.A., et al., *NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States.* Hepatology, 2002. **36**(6): p. 1349-54.
6. Davila, J.A., et al., *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study.* Gut, 2005. **54**(4): p. 533-9.
7. Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1820-32.
8. Welzel, T.M., et al., *Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database.* Hepatology, 2011. **54**(2): p. 463-71.
9. Chen, C.J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.* JAMA, 2006. **295**(1): p. 65-73.
10. Tseng, T.C., et al., *High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load.* Gastroenterology, 2012. **142**(5): p. 1140-1149 e3.
11. Fattovich, G., et al., *Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years.* Gut, 2008. **57**(1): p. 84-90.
12. Sanchez-Tapias, J.M., et al., *Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients.* Gastroenterology, 2002. **123**(6): p. 1848-56.
13. Yuen, M.F., et al., *Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B.* J Hepatol, 2009. **50**(1): p. 80-8.
14. Yang, H.I., et al., *Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score.* Lancet Oncol, 2011. **12**(6): p. 568-74.
15. Zhang, H., et al., *Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers.* Nat Genet, 2010. **42**(9): p. 755-8.
16. Perz, J.F., et al., *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide.* J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 529-38.
17. Tanaka, Y., et al., *Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality.* Gastroenterology, 2006. **130**(3): p. 703-14.
18. Kanwal, F., et al., *Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection.* Gastroenterology, 2011. **140**(4): p. 1182-1188 e1.
19. 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**(6): p. 1303-10.
20. Lok, A.S., et al., *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease.* Gastroenterology, 2009. **136**(1): p. 138-48.
21. Bruix, J., et al., *Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C.* Gastroenterology, 2011. **140**(7): p. 1990-9.
22. Lok, A.S., et al., *Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C.* Gastroenterology, 2011. **140**(3): p. 840-9; quiz e12.
23. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.
24. Kumar, V., et al., *Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma.* Nat Genet, 2011. **43**(5): p. 455-8.
25. Benvegnu, L., et al., *Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study.* Cancer, 1994. **74**(9): p. 2442-8.
26. Donato, F., P. Boffetta, and M. Puoti, *A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma.* Int J Cancer, 1998. **75**(3): p. 347-54.
27. Fattovich, G., et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep).* Gut, 2000. **46**(3): p. 420-6.

28. Ji, J., et al., *Comparability of cancer identification among Death Registry, Cancer Registry and Hospital Discharge Registry.* Int J Cancer, 2012.
29. Niro, G.A., et al., *Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study.* J Hepatol, 2010. **53**(5): p. 834-40.
30. Buti, M., et al., *Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study.* J Viral Hepat, 2011. **18**(6): p. 434-42.
31. O'Shea, R.S., S. Dasarathy, and A.J. McCullough, *Alcoholic liver disease.* Hepatology, 2010. **51**(1): p. 307-28.
32. Hassan, M.M., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus.* Hepatology, 2002. **36**(5): p. 1206-13.
33. Schoniger-Hekele, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000. **12**(8): p. 941-8.
34. Mandayam, S., M.M. Jamal, and T.R. Morgan, *Epidemiology of alcoholic liver disease.* Semin Liver Dis, 2004. **24**(3): p. 217-32.
35. Lu, X.L., et al., *Risk factors for alcoholic liver disease in China.* World J Gastroenterol, 2004. **10**(16): p. 2423-6.
36. Niederau, C., et al., *Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis.* Gastroenterology, 1996. **110**(4): p. 1107-19.
37. Adams, P.C., et al., *The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis.* Hepatology, 1997. **25**(1): p. 162-6.
38. Bacon, B.R., et al., *Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases.* Hepatology, 2011. **54**(1): p. 328-43.
39. Philippe, M.A., R.G. Ruddell, and G.A. Ramm, *Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle.* World J Gastroenterol, 2007. **13**(35): p. 4746-54.
40. Olynyk, J.K., *Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era.* Liver, 1999. **19**(2): p. 73-80.
41. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis.* Int J Cancer, 2011. **128**(10): p. 2436-43.
42. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
43. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
44. Ratziu, V., et al., *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference.* J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 372-84.
45. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study.* Hepatology, 2005. **42**(1): p. 44-52.
46. Reeves H, V.E., Bellentani S et al, *The emerging impact of HCC arising on a background of NAFLD.* J Hepatol 2012. **56**(Suppl. 2, A-5).
47. Cornberg, M., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline].* Z Gastroenterol, 2011. **49**(7): p. 871-930.
48. Poon, D., et al., *Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009.* Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1111-8.
49. Stevens, C.E., et al., *Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.* N Engl J Med, 1975. **292**(15): p. 771-4.
50. Okada, K., et al., *e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants.* N Engl J Med, 1976. **294**(14): p. 746-9.
51. Beasley, R.P., et al., *The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen.* Am J Epidemiol, 1977. **105**(2): p. 94-8.
52. Lee, C., et al., *Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2006. **332**(7537): p. 328-36.
53. Hsu, H.M., et al., *Seroepidemiologic survey for hepatitis B virus infection in Taiwan: the effect of hepatitis B mass immunization.* J Infect Dis, 1999. **179**(2): p. 367-70.
54. Chang, M.H., 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**(26): p. 1855-9.
55. Chang, M.H., et al., *Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls.* JAMA, 2000. **284**(23): p. 3040-2.
56. Reddy, S.K., et al., *Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease.* Hepatology, 2011.

57. Sarrazin, C., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection].* Z Gastroenterol, 2010. **48**(2): p. 289-351.
58. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.* J Hepatol, 2011. **55**(2): p. 245-64.
59. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.* J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 167-85.
60. Liaw, Y.F., et al., *Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.* N Engl J Med, 2004. **351**(15): p. 1521-31.
61. Papatheodoridis, G.V., et al., *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review.* J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 348-56.
62. Papatheodoridis, G.V., et al., *Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study.* Gut, 2011. **60**(8): p. 1109-16.
63. Hosaka, T., et al., *Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection.* Hepatology, 2012.
64. Hughes, S.A., H. Wedemeyer, and P.M. Harrison, *Hepatitis delta virus.* Lancet, 2011. **378**(9785): p. 73-85.
65. Wedemeyer, H., et al., *Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta.* N Engl J Med, 2011. **364**(4): p. 322-31.
66. Farci, P., et al., *Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis.* Gastroenterology, 2004. **126**(7): p. 1740-9.
67. Sarrazin, C., et al., *[Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C].* Z Gastroenterol, 2012. **50**(1): p. 57-72.
68. Wedemeyer, H., et al., *[Paradigmatic change in treatment of viral hepatitides].* Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(13): p. 640-3.
69. Veldt, B.J., et al., *Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis.* Ann Intern Med, 2007. **147**(10): p. 677-84.
70. Morgan, T.R., et al., *Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C.* Hepatology, 2010. **52**(3): p. 833-44.
71. Cardoso, A.C., et al., *Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis.* J Hepatol, 2010. **52**(5): p. 652-7.
72. Di Bisceglie, A.M., et al., *Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.* N Engl J Med, 2008. **359**(23): p. 2429-41.
73. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
74. Angelico, F., et al., *Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005166.
75. Hauner H, B.G., Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G, *Adipositas und Diabetes mellitus.* Diabetologie, 2011. **6**: p. S137–S142.
76. Calderon, R.M., et al., *Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma.* Mayo Clin Proc, 2010. **85**(4): p. 349-56.
77. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1396-402.
78. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD007340.
79. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
80. Ratziu, V., S. Caldwell, and B.A. Neuschwander-Tetri, *Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues.* Hepatology, 2010. **52**(6): p. 2206-15.
81. Lavine, J.E., et al., *Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial.* JAMA, 2011. **305**(16): p. 1659-68.
82. Nkontchou, G., et al., *Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis.* J Hepatol, 2010. **53**(5): p. 827-33.
83. Donadon, V., et al., *Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease.* Liver Int, 2010. **30**(5): p. 750-8.
84. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 46-52.

85. Giovannucci, E., et al., *Diabetes and cancer: a consensus report.* Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. 1674-85.
86. Zhang, Z.J., et al., *Metformin for Liver Cancer Prevention in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2012.
87. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma.* Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1907-17.
88. Sarasin, F.P., E. Giostra, and A. Hadengue, *Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis.* Am J Med, 1996. **101**(4): p. 422-34.
89. Andersson, K.L., et al., *Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1418-24.
90. Colombo, M., *Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Liver Int, 2009. **29 Suppl 1**: p. 143-7.
91. Velazquez, R.F., et al., *Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.* Hepatology, 2003. **37**(3): p. 520-7.
92. Yang, H.I., et al., *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.* N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 168-74.
93. Sung, J.J., et al., *Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.* Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(9): p. 1067-77.
94. Yoshida, H., et al., *Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy.* Ann Intern Med, 1999. **131**(3): p. 174-81.
95. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
96. Zoli, M., et al., *Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma.* Cancer, 1996. **78**(5): p. 977-85.
97. Nurnberg, D., et al., *[What's the price of routine sonography--results of an analysis of costs and processes in a district hospital].* Ultraschall Med, 2008. **29**(4): p. 405-17.
98. Schuler, A., et al., *[Costs of clinical ultrasound examinations - an economical cost calculation and analysis].* Ultraschall Med, 2010. **31**(4): p. 379-86.
99. Henrion, J., et al., *[Screening for hepatocarcinoma in a cohort with cirrhosis mainly of alcoholic origin].* Gastroenterol Clin Biol, 2003. **27**(5): p. 534-9.
100. Seitz, K., *Quality of abdominal ultrasound.* Ultraschall Med, 2006. **27**(3): p. 217-9.
101. Van Vlierberghe, H., et al., *BASL guidelines for the surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.* Acta Gastroenterol Belg, 2004. **67**(1): p. 14-25.
102. Davila, J.A., et al., *Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States.* Hepatology, 2010. **52**(1): p. 132-41.
103. Hangiandreou, N.J., et al., *Four-year experience with a clinical ultrasound quality control program.* Ultrasound Med Biol, 2011. **37**(8): p. 1350-7.
104. Martensson, M., et al., *High incidence of defective ultrasound transducers in use in routine clinical practice.* Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(3): p. 389-94.
105. Martensson, M., M. Olsson, and L.A. Brodin, *Ultrasound transducer function: annual testing is not sufficient.* Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(9): p. 801-5.
106. Sipila, O., V. Mannila, and E. Vartiainen, *Quality assurance in diagnostic ultrasound.* Eur J Radiol, 2011. **80**(2): p. 519-25.
107. Rosenfeld, E., et al., *Investigation of the Suitability of Tissue Phantoms for Testing the Constancy of Ultrasonic Transducer Arrays in Quality Assurance.* Ultraschall Med, 2012.
108. Seitz, K., D. Vasilakis, and M. Ziegler, *[Efficiency of a portable B-scan ultrasound device in comparison to a high-end machine in abdominal ultrasound. Results of a pilot study].* Ultraschall Med, 2003. **24**(2): p. 96-100.
109. Ziegler, C.M., et al., *Detection of therapeutically relevant diagnoses made by sonography of the upper abdomen: portable versus high-end sonographic units -- a prospective study.* Ultraschall Med, 2004. **25**(6): p. 428-32.
110. Ueno, S., et al., *Preoperative segmentation of the liver, based on 3D CT images, facilitates laparoscopic anatomic hepatic resection for small nodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.* Hepatogastroenterology, 2010. **57**(101): p. 807-12.
111. Seitz, K., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients.* Ultraschall Med, 2010. **31**(5): p. 492-9.

112. Liu, G.J., et al., *Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography.* Clin Imaging, 2006. **30**(5): p. 315-21.
113. Seitz, K., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreilandertreffen 2008, Davos.* Ultraschall Med, 2009. **30**(4): p. 383-9.
114. Krug, B., et al., *[Quality control of outpatient imaging examinations in North Rhine-Westphalia, Part II].* Rofo, 2003. **175**(3): p. 346-60.
115. Heese, F. and C. Gorg, *[The value of highest quality ultrasound as a reference for ultrasound diagnosis].* Ultraschall Med, 2006. **27**(3): p. 220-4.
116. Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(7): p. 417-22.
117. Chen, J.G., et al., *Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China.* J Med Screen, 2003. **10**(4): p. 204-9.
118. Bolondi, L., *Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* J Hepatol, 2003. **39**(6): p. 1076-84.
119. Singal, A., et al., *Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(1): p. 37-47.
120. Trevisani, F., et al., *Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status.* J Hepatol, 2001. **34**(4): p. 570-5.
121. Teefey, S.A., et al., *Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET.* Radiology, 2003. **226**(2): p. 533-42.
122. Tranquart, F., et al., *[Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study].* J Radiol, 2009. **90**(1 Pt 2): p. 109-22.
123. Strobel, D., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial).* Ultraschall Med, 2008. **29**(5): p. 499-505.
124. Strobel, D., et al., *Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (</= 20 mm) and subcentimetric (</= 10 mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial.* Ultraschall Med, 2011. **32**(6): p. 593-7.
125. Seitz, K., et al., *Frequency of tumor entities among liver tumors of unclear etiology initially detected by sonography in the noncirrhotic or cirrhotic livers of 1349 patients. Results of the DEGUM multicenter study.* Ultraschall Med, 2011. **32**(6): p. 598-603.
126. Marrero, J.A., et al., *Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients.* Hepatology, 2003. **37**(5): p. 1114-21.
127. Sterling, R.K., et al., *Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis.* Am J Gastroenterol, 2007. **102**(10): p. 2196-205.
128. Sheu, J.C., et al., *Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications.* Gastroenterology, 1985. **89**(2): p. 259-66.
129. Ebara, M., et al., *Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients.* Gastroenterology, 1986. **90**(2): p. 289-98.
130. Barbara, L., et al., *Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival.* Hepatology, 1992. **16**(1): p. 132-7.
131. Trinchet, J.C., et al., *Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities.* Hepatology, 2011. **54**(6): p. 1987-97.
132. *Wittekind C.H., Meyer H.-J. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim* 2010.
133. *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Bosman FD et al. WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Lyon 2010; 195-262*
134. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia.* Hepatology, 2009. **49**(2): p. 658-64.
135. Edmondson, H.A. and P.E. Steiner, *Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies.* Cancer, 1954. **7**(3): p. 462-503.
136. Nzeako, U.C., Z.D. Goodman, and K.G. Ishak, *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients.* Am J Clin Pathol, 1996. **105**(1): p. 65-75.

137. 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**(4): p. 723-8.
138. Kim, J.E., et al., *Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(6): p. W758-65.
139. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
140. Sangiovanni, A., et al., *The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* Gut, 2010. **59**(5): p. 638-44.
141. Baek, C.K., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT.* Clin Radiol, 2012. **67**(2): p. 148-56.
142. Addley, H.C., et al., *Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation.* Clin Radiol, 2011. **66**(4): p. 349-56.
143. 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**(4): p. 1034-42.
144. Yu, N.C., et al., *CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(2): p. 161-7.
145. Serste, T., et al., *Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy.* Hepatology, 2012. **55**(3): p. 800-6.
146. Mandai, M., et al., *Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT.* Br J Radiol, 2011. **84**(1002): p. 499-507.
147. Rimola, J., et al., Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2009. 50(3): 791-8.
148. Jang, H.J., T.K. Kim, and S.R. Wilson, *Small nodules (1-2 cm) in liver cirrhosis: characterization with contrast-enhanced ultrasound.* Eur J Radiol, 2009. **72**(3): p. 418-24.
149. Leoni, S., et al., *The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 599-609.
150. Iavarone, M., et al., *Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation.* Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1723-30.
151. Mita, K., et al., *Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(33): p. 4187-92.
152. Luca, A., et al., *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants.* Eur Radiol, 2010. **20**(4): p. 898-907.
153. Marin, D., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: added value of coronal reformations from isotropic voxels with 64-MDCT.* AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(1): p. 180-7.
154. Maetani, Y.S., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. Accuracy of multidetector computed tomography by viewing images on digital monitors.* Intervirology, 2008. **51 Suppl 1**: p. 46-51.
155. Ronzoni, A., et al., *Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation.* AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(4): p. 792-8.
156. Rhee, H., et al., *Gadoxetic acid-enhanced MRI findings of early hepatocellular carcinoma as defined by new histologic criteria.* J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(2): p. 393-8.
157. Saito, K., et al., *Histological grade of differentiation of hepatocellular carcinoma: comparison of the efficacy of diffusion-weighted MRI with T2-weighted imaging and angiography-assisted CT.* J Med Imaging Radiat Oncol, 2012. **56**(3): p. 261-9.
158. Park, M.J., et al., *Outcomes of follow-up CT for small (5-10-mm) arterially enhancing nodules in the liver and risk factors for developing hepatocellular carcinoma in a surveillance population.* Eur Radiol, 2010. **20**(10): p. 2397-404.
159. Talbot, J.N., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease.* J Nucl Med, 2010. **51**(11): p. 1699-706.
160. Lee, J.E., et al., *Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan.* World J Gastroenterol, 2012. **18**(23): p. 2979-87.

161. Colli, A., et al., *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review.* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 513-23.
162. Di Bisceglie, A.M., et al., *Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial.* J Hepatol, 2005. **43**(3): p. 434-41.
163. Yamashita, T., et al., *EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma.* Cancer Res, 2008. **68**(5): p. 1451-61.
164. Koike, Y., et al., *Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients.* Cancer, 2001. **91**(3): p. 561-9.
165. Tao, L.Y., et al., *Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma.* Am Surg, 2010. **76**(11): p. 1210-3.
166. Sato, Y., T. Sekine, and S. Ohwada, *Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time.* J Surg Oncol, 1994. **55**(4): p. 265-8.
167. Adachi, Y., et al., *AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients.* Oncology, 2003. **65**(2): p. 95-101.
168. N'Kontchou, G., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis.* Hepatology, 2009. **50**(5): p. 1475-83.
169. Kobayashi, M., et al., *Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively.* Hepatol Res, 2011. **41**(11): p. 1036-45.
170. Herszenyi, L., et al., *Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology.* Ital J Gastroenterol, 1995. **27**(9): p. 473-8.
171. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2001. **35**(2): p. 254-8.
172. Wang, P., et al., *Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China.* Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 541-6.
173. Caturelli, E., et al., *Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen.* Dig Dis Sci, 1996. **41**(12): p. 2326-31.
174. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008.* J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S20-37.
175. Roskams, T., *Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy.* Clin Liver Dis, 2011. **15**(2): p. 245-59, vii-x.
176. Wiesner, R.H., R.B. Freeman, and D.C. Mulligan, *Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S261-7.
177. Sugimachi, K., et al., *Prognostic significance of preoperative imaging in recipients of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Transplantation, 2011. **91**(5): p. 570-4.
178. Caturelli, E., et al., *Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(2): p. 397-405.
179. Becker-Weidman, D.J., et al., *Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging--comparison to prior same-center results after MR systems improvements.* Radiology, 2011. **261**(3): p. 824-33.
180. Caturelli, E., et al., *Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study.* Gut, 2004. **53**(9): p. 1356-62.
181. Maturen, K.E., et al., *Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(5): p. 1184-7.
182. Bialecki, E.S., et al., *Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(3): p. 361-8.
183. Silva, M.A., 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**(11): p. 1592-6.
184. Mullhaupt, B., et al., *Is tumor biopsy necessary?* Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 2**: p. S14-25.
185. Ch. Wittekind, H.-J.M.T.K.m.T.A.W.-V., Weinheim 2010.
186. Edge SB, B.D., Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York, Springer; 2010.

187. Llovet, J.M., et al., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power.* Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1572-7.
188. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.* J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
189. Hollebecque, A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score.* Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(10): p. 1193-201.
190. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.* N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
191. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients.* Cancer, 1985. **56**(4): p. 918-28.
192. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators.* Hepatology, 1998. **28**(3): p. 751-5.
193. Leung, T.W., 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**(6): p. 1760-9.
194. 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**: p. 83-90.
195. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.* Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
196. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.
197. Greten, T.F. and M.P. Manns, *[Hepatocellular carcinoma - diagnosis and treatment].* Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(38): p. 1907-10.
198. Benson, A.B., 3rd, et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers.* J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(4): p. 350-91.
199. Lang, H., et al., *Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers.* J Am Coll Surg, 2007. **205**(1): p. 27-36.
200. Laurent, C., et al., *Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver.* J Am Coll Surg, 2005. **201**(5): p. 656-62.
201. Dupont-Bierre, E., et al., *Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival.* J Am Coll Surg, 2005. **201**(5): p. 663-70.
202. Nishikawa, H., et al., *Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma.* BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 143.
203. McWilliams, J.P., et al., *Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status.* J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8 Suppl): p. S204-13.
204. Poon, R.T., et al., *Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal.* Ann Surg, 2000. **231**(4): p. 544-51.
205. Shi, M., et al., *Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial.* Ann Surg, 2007. **245**(1): p. 36-43.
206. Minagawa, M., et al., *Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2003. **238**(5): p. 703-10.
207. Stipa, F., et al., *Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2006. **106**(6): p. 1331-8.
208. Schlitt, H.J., et al., *Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation.* J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 324-31.
209. Jonas, S., et al., *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1080-6.
210. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(4): p. 1001-7.
211. 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**(1): p. 35-43.
212. Yi, N.J., et al., *Current role of surgery in treatment of early stage hepatocellular carcinoma: resection versus liver transplantation.* Oncology, 2008. **75 Suppl 1**: p. 124-8.
213. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging.* Am J Transplant, 2007. **7**(11): p. 2587-96.
214. Llovet, J.M., M. Schwartz, and V. Mazzaferro, *Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Semin Liver Dis, 2005. **25**(2): p. 181-200.
215. Yamakado, K., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy.* Radiology, 2008. **247**(1): p. 260-6.

216. Peng, Z.W., et al., *Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial.* Radiology, 2012. **262**(2): p. 689-700.
217. Chua, T.C., et al., *Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma.* Liver Int, 2010. **30**(2): p. 166-74.
218. Morimoto, M., et al., *Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization.* Cancer, 2010. **116**(23): p. 5452-60.
219. Kim, J.H., et al., *Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1624-9.
220. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?* Radiology, 2009. **252**(3): p. 905-13.
221. Imamura, H., et al., *Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(1): p. 16-22.
222. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.
223. Fong, Y., et al., *An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center.* Ann Surg, 1999. **229**(6): p. 790-9; discussion 799-800.
224. Gouillat, C., et al., *Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study.* J Am Coll Surg, 1999. **189**(3): p. 282-90.
225. Lang, H. and C.E. Broelsch, *[Liver resection and transplantation for hepatic tumors].* Internist (Berl), 2007. **48**(1): p. 30-9.
226. Eguchi, S., et al., *Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma.* Br J Surg, 2011. **98**(4): p. 552-7.
227. Kim, B.W., et al., *Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(1): p. 99-104.
228. Shah, S.A., et al., *Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes.* J Am Coll Surg, 2006. **202**(2): p. 275-83.
229. Ohmoto, K., et al., *Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas.* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 223-7.
230. Ferrari, F.S., et al., *Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results.* Radiol Med, 2007. **112**(3): p. 377-93.
231. Wu, F., et al., *Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2004. **11**(12): p. 1061-9.
232. Lencioni, R., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation.* Radiology, 2005. **234**(3): p. 961-7.
233. Llovet, J.M., et al., *Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1124-9.
234. Mulier, S., et al., *Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours.* Br J Surg, 2002. **89**(10): p. 1206-22.
235. de Baere, T., et al., *Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors.* AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(3): p. 695-700.
236. Rossi, S., et al., *Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer.* AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(3): p. 759-68.
237. Guglielmi, A., et al., *Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(1): p. 192-8.
238. Vivarelli, M., et al., *Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver.* Ann Surg, 2004. **240**(1): p. 102-7.
239. Chan, A.C., et al., *Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma.* World J Surg, 2012. **36**(1): p. 151-6.
240. Chen, M.S., et al., *A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 321-8.
241. Huang, J., et al., *A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria.* Ann Surg, 2010. **252**(6): p. 903-12.

242. Li, L., et al., *Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis.* J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(1): p. 51-8.
243. Hong, S.N., et al., *Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function.* J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(3): p. 247-52.
244. Montorsi, M., et al., *Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis.* J Gastrointest Surg, 2005. **9**(1): p. 62-7; discussion 67-8.
245. Cho, C.M., et al., *[The comparative results of radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma].* Korean J Hepatol, 2005. **11**(1): p. 59-71.
246. Ogihara, M., L.L. Wong, and J. Machi, *Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes.* HPB (Oxford), 2005. **7**(3): p. 214-21.
247. Lu, M.D., et al., *[Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial].* Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006. **86**(12): p. 801-5.
248. Lupo, L., et al., *Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection?* HPB (Oxford), 2007. **9**(6): p. 429-34.
249. 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**: p. 98-103.
250. Abu-Hilal, M., et al., *Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma.* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(9): p. 1521-6.
251. Santambrogio, R., et al., *Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class a liver cirrhosis.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3289-98.
252. Xu, H.X., et al., *Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients.* Clin Radiol, 2005. **60**(9): p. 1018-25.
253. Lu, M.D., et al., *Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study.* J Gastroenterol, 2005. **40**(11): p. 1054-60.
254. Ikeda, M., et al., *Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study.* Jpn J Clin Oncol, 2001. **31**(7): p. 322-6.
255. Lencioni, R.A., et al., *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection.* Radiology, 2003. **228**(1): p. 235-40.
256. Lin, S.M., et al., *Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm.* Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1714-23.
257. Shiina, S., et al., *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 122-30.
258. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial.* Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(6): p. 727-35.
259. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials.* Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 514-24.
260. Castells, A., et al., *Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection.* Hepatology, 1993. **18**(5): p. 1121-6.
261. Gournay, J., et al., *Percutaneous ethanol injection vs. resection in patients with small single hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study with cost analysis.* Aliment Pharmacol Ther, 2002. **16**(8): p. 1529-38.
262. Daniele, B., et al., *Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study.* J Clin Gastroenterol, 2003. **36**(1): p. 63-7.
263. Ryu, M., et al., *Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study.* Jpn J Clin Oncol, 1997. **27**(4): p. 251-7.
264. Arii, S., et al., *Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan.* Hepatology, 2000. **32**(6): p. 1224-9.
265. 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**(3): p. 421-30.

266. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
267. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection.* Radiology, 1999. **210**(3): p. 655-61.
268. Lin, S.M., 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**(8): p. 1151-6.
269. 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**: p. 64-8.
270. Minami, Y. and M. Kudo, *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status.* World J Radiol, 2010. **2**(11): p. 417-24.
271. Goldberg, S.N., et al., *Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis?* J Vasc Interv Radiol, 1998. **9**(1 Pt 1): p. 101-11.
272. Ballem, N., et al., *Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up.* HPB (Oxford), 2008. **10**(5): p. 315-20.
273. Curley, S.A., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis.* Ann Surg, 2000. **232**(3): p. 381-91.
274. Topal, B., et al., *Morbidity and mortality of laparoscopic vs. open radiofrequency ablation for hepatic malignancies.* Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(5): p. 603-7.
275. Minami, Y., et al., *Treatment of large and/or multiple hepatic malignancies: open surgical approaches of radiofrequency ablation.* Hepatogastroenterology, 2007. **54**(80): p. 2358-60.
276. Kudo, M., *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010.* Oncology, 2010. **78 Suppl 1**: p. 113-24.
277. Izumi, N., *Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma.* J Gastroenterol Hepatol, 2011. **26 Suppl 1**: p. 115-22.
278. Crocetti, L., et al., *Peri-intraprocedural imaging: US, CT, and MRI.* Abdom Imaging, 2011.
279. Claudon, M., et al., *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008.* Ultraschall Med, 2008. **29**(1): p. 28-44.
280. Schraml, C., et al., *Diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography in the immediate assessment of radiofrequency ablation success in colorectal liver metastases.* Abdom Imaging, 2008. **33**(6): p. 643-51.
281. Pandeya, G.D., et al., *Feasibility of noninvasive temperature assessment during radiofrequency liver ablation on computed tomography.* J Comput Assist Tomogr, 2011. **35**(3): p. 356-60.
282. Clasen, S. and P.L. Pereira, *Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors.* J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(2): p. 421-33.
283. Terraz, S., et al., *Radiofrequency ablation of small liver malignancies under magnetic resonance guidance: progress in targeting and preliminary observations with temperature monitoring.* Eur Radiol, 2010. **20**(4): p. 886-97.
284. Mazzaferro, V., et al., *Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 900-9.
285. Pompili, M., et al., *Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence.* Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1117-26.
286. Wong, L.L., et al., *Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers.* Clin Transplant, 2004. **18**(3): p. 227-34.
287. Yao, F.Y., et al., *Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis.* Hepatology, 2008. **48**(3): p. 819-27.
288. Graziadei, I.W., et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome.* Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 557-63.
289. Majno, P.E., et al., *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.* Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 688-701; discussion 701-3.
290. Millonig, G., et al., *Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma.* Liver Transpl, 2007. **13**(2): p. 272-9.
291. Otto, G., et al., *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma.* Liver Transpl, 2006. **12**(8): p. 1260-7.
292. Chapman, W.C., et al., *Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation.* Ann Surg, 2008. **248**(4): p. 617-25.

293. Fisher, R.A., et al., *Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list.* Clin Transplant, 2004. **18**(5): p. 502-12.
294. Llovet, J.M., et al., *Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation.* Gut, 2002. **50**(1): p. 123-8.
295. Yao, F.Y., et al., *A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy.* Liver Transpl, 2003. **9**(7): p. 684-92.
296. Hayashi, P.H., et al., *Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation.* Am J Transplant, 2004. **4**(5): p. 782-7.
297. Helmberger, T., et al., *Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma.* Digestion, 2007. **75**(2-3): p. 104-12.
298. Porrett, P.M., et al., *Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era.* Liver Transpl, 2006. **12**(4): p. 665-73.
299. Ravaioli, M., et al., *Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation.* Transplantation, 2004. **78**(12): p. 1780-6.
300. Cornberg, M., et al., *The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version.* J Viral Hepat, 2008. **15 Suppl 1**: p. 1-21.
301. Shen, Y.C., et al., *Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach.* J Hepatol, 2010. **52**(6): p. 889-94.
302. Breitenstein, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis.* Br J Surg, 2009. **96**(9): p. 975-81.
303. Mazzaferro, V., et al., *Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis.* Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1543-54.
304. Ji, J., et al., *MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer.* N Engl J Med, 2009. **361**(15): p. 1437-47.
305. Zhang, C.H., et al., *Effects of interferon alpha treatment on recurrence and survival after complete resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int J Cancer, 2009. **124**(12): p. 2982-8.
306. Miyake, Y., et al., *Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.* J Viral Hepat, 2010. **17**(4): p. 287-92.
307. Samuel, M., et al., *Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD001199.
308. Zimmerman, M.A., et al., *Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B.* Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 3276-80.
309. Zimmerman, M.A., et al., *Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience.* Transpl Int, 2007. **20**(9): p. 747-53.
310. Toso, C., et al., *De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects.* Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1162-8.
311. Chinnakotla, S., et al., *Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.* Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1834-42.
312. Vivarelli, M., et al., *Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience.* Transplant Proc, 2010. **42**(7): p. 2579-84.
313. Toso, C., et al., *Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1237-43.
314. Kneteman, N.M., et al., *Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma.* Liver Transpl, 2004. **10**(10): p. 1301-11.
315. Zimmerman, M.A., et al., *Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Liver Transpl, 2008. **14**(5): p. 633-8.
316. Schnitzbauer, A.A., et al., *A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* BMC Cancer, 2010. **10**: p. 190.
317. 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**(3): p. 597-604.
318. Yoon, J.H., 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**(3): p. 348-56.
319. Vauthey, J.N., et al., *Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement.* HPB (Oxford), 2010. **12**(5): p. 289-99.
320. Schima, W., et al., *Post-treatment imaging of liver tumours.* Cancer Imaging, 2007. **7 Spec No A**: p. S28-36.
321. 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 Med, 2011. **32**(2): p. 148-53.
322. Schacherer, D., et al., *Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Dig Dis, 2009. **27**(2): p. 109-13.
323. Lencioni, R., F. Piscaglia, and L. Bolondi, *Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 848-57.
324. Crocetti, L., T. de Baere, and R. Lencioni, *Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(1): p. 11-7.
325. Tsai, M.C., et al., *Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation.* J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(3): p. 605-12.
326. Willatt, J.M., et al., *MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies.* Radiology, 2008. **247**(2): p. 311-30.
327. Escartin, A., et al., *Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.* Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2308-10.
328. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
329. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial.* Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
330. Wible, B.C., et al., *Longitudinal quality of life assessment of patients with hepatocellular carcinoma after primary transarterial chemoembolization.* J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(7): p. 1024-30.
331. Bronowicki, J.P., et al., *Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients.* Cancer, 1994. **74**(1): p. 16-24.
332. Stefanini, G.F., et al., *Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience.* Cancer, 1995. **75**(10): p. 2427-34.
333. Huppert, P.E., et al., *[Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?].* Rofo, 2004. **176**(3): p. 375-85.
334. Herber, S., et al., *[Transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with portal vein thrombosis--experiences].* Zentralbl Chir, 2007. **132**(4): p. 306-15.
335. Okazaki, M., et al., *Intraperitoneal hemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolization or embolization.* Radiology, 1991. **180**(3): p. 647-51.
336. Chung, J.W., et al., *Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization.* AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(2): p. 315-21.
337. Georgiades, C.S., et al., *Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis.* J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(12): p. 1653-9.
338. Luo, J., et al., *Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 413-20.
339. Chung, G.E., 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**(2): p. 627-34.
340. Uraki, J., et al., *Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors.* Eur J Radiol, 2004. **51**(1): p. 12-8.
341. Zhang, X.B., et al., *Hepatocellular carcinoma invading the main portal vein: treatment with transcatheter arterial chemoembolization and portal vein stenting.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2009. **32**(1): p. 52-61.
342. Kim, J.H., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(12): p. 1291-8.

343. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 6-25.
344. Doci, R., et al., *Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma.* Cancer, 1988. **61**(10): p. 1983-7.
345. Atiq, O.T., et al., *Treatment of unresectable primary liver cancer with intrahepatic fluorodeoxyuridine and mitomycin C through an implantable pump.* Cancer, 1992. **69**(4): p. 920-4.
346. Ikeda, M., et al., *Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma.* Oncology, 2004. **66**(1): p. 24-31.
347. Hamada, A., et al., *Hepatic arterial infusion chemotherapy with use of an implanted port system in patients with advanced hepatocellular carcinoma: prognostic factors.* J Vasc Interv Radiol, 2004. **15**(8): p. 835-41.
348. Kirchhoff, T.D., et al., *Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(2): p. 201-7.
349. 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**(1): p. 41-52.
350. Malagari, K., et al., *Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(3): p. 541-51.
351. Reyes, D.K., et al., *Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States.* Cancer J, 2009. **15**(6): p. 526-32.
352. Salem, R., et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes.* Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 52-64.
353. Vente, M.A., et al., *Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis.* Eur Radiol, 2009. **19**(4): p. 951-9.
354. Lau, W.Y., et al., *Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. 401-7.
355. Ernst, O., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(1): p. 59-64.
356. Shim, J.H., et al., *Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models.* Radiology, 2012. **262**(2): p. 708-18.
357. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
358. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma.* Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 52-60.
359. Hunt, S.J., et al., *Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation.* J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(1): p. 30-8.
360. Mornex, F., et al., *Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies--mature results of the French Phase II RTF-1 trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 1152-8.
361. Skinner, H.D., et al., *Radiation treatment outcomes for unresectable hepatocellular carcinoma.* Acta Oncol, 2011. **50**(8): p. 1191-8.
362. Andolino, D.L., et al., *Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. e447-53.
363. Law, A.L., et al., *Treatment of primary liver cancer using highly-conformal radiotherapy with kV-image guidance and respiratory control.* Radiother Oncol, 2012. **102**(1): p. 56-61.
364. Kato, H., et al., *Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(5): p. 1468-76.
365. Komatsu, S., et al., *Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2011. **117**(21): p. 4890-904.
366. Bush, D.A., et al., *High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S189-93.

367. Bush, D.A., et al., *The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial.* Cancer, 2011. **117**(13): p. 3053-9.
368. Kawashima, M., et al., *Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1839-46.
369. Worns, M.A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis.* J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(5): p. 489-95.
370. Schutte, K., et al., *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis.* Digestion, 2011. **83**(4): p. 275-82.
371. Miller, A.A., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301.* J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1800-5.
372. Yau, T., et al., *Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response.* Cancer, 2009. **115**(2): p. 428-36.
373. Shim, J.H., et al., *Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area.* J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(4): p. 617-25.
374. Pinter, M., et al., *Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.* Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(8): p. 949-59.
375. Cheng, A.L., 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**(1): p. 25-34.
376. Kim, J.E., et al., *Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function.* Cancer Chemother Pharmacol, 2011. **68**(5): p. 1285-90.
377. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.* N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
378. Ozenne, V., et al., *Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(9): p. 1106-10.
379. Abou-Alfa, G.K., et al., *Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis.* Gastrointest Cancer Res, 2011. **4**(2): p. 40-4.
380. Pinter, M., et al., *Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis.* Oncologist, 2009. **14**(1): p. 70-6.
381. Iavarone, M., et al., *Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy.* Hepatology, 2011. **54**(6): p. 2055-63.
382. Abou-Alfa, G.K., et al., *Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(26): p. 4293-300.
383. Worns, M.A., et al., *Systemic therapies in hepatocellular carcinoma.* Dig Dis, 2009. **27**(2): p. 175-88.
384. Personeni, N., et al., *Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 101-7.
385. Barbare, J.C., et al., *Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study.* Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1788-97.
386. Verset, G., et al., *Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study.* Br J Cancer, 2007. **97**(5): p. 582-8.
387. Gish, R.G., et al., *Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin.* J Clin Oncol, 2007. **25**(21): p. 3069-75.
388. Yeo, W., et al., *A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(20): p. 1532-8.
389. Chow, P.K., et al., *High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial.* Hepatology, 2002. **36**(5): p. 1221-6.
390. Martinez Cerezo, F.J., et al., *Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 1994. **20**(6): p. 702-6.
391. Engstrom, P.F., et al., *A phase II trial of tamoxifen in hepatocellular carcinoma.* Cancer, 1990. **65**(12): p. 2641-3.
392. Farinati, F., et al., *Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled trial with tamoxifen.* J Hepatol, 1990. **11**(3): p. 297-301.
393. *Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme).* Lancet, 1998. **352**(9121): p. 17-20.

394. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival.* Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
395. Riestra, S., et al., *Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Gastroenterol, 1998. **26**(3): p. 200-3.
396. Ak N`, Findlay M`, Culjak G. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma (Review). Clinical Trials. 2009`;(1)
397. Villa, E., et al., *Type of estrogen receptor determines response to antiestrogen therapy.* Cancer Res, 1996. **56**(17): p. 3883-5.
398. Villa, E., et al., *Variant estrogen receptor messenger RNA species detected in human primary hepatocellular carcinoma.* Cancer Res, 1995. **55**(3): p. 498-500.
399. Chow, P.K., et al., *Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma.* Br J Cancer, 2011. **105**(7): p. 945-52.
400. Kouroumalis, E., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study.* Gut, 1998. **42**(3): p. 442-7.
401. Yuen, M.F., et al., *A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2002. **36**(3): p. 687-91.
402. Slijkhuis, W.A., et al., *Octreotide therapy for advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(4): p. 333-8.
403. Cebon, J., et al., *Somatostatin receptor expression, tumour response, and quality of life in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with long-acting octreotide.* Br J Cancer, 2006. **95**(7): p. 853-61.
404. Becker, G., et al., *Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study.* Hepatology, 2007. **45**(1): p. 9-15.
405. Kern, M.A., et al., *Proapoptotic and antiproliferative potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in human liver tumor cells.* Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 885-94.
406. Malka, D., et al., *Antitumoral effect of celecoxib in hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4805-6.
407. Bassiouny, A.R., A. Zaky, and H.M. Neenaa, *Synergistic effect of celecoxib on 5-fluorouracil-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma patients.* Ann Hepatol, 2010. **9**(4): p. 410-8.
408. Greten, T.F., M.P. Manns, and F. Korangy, *Immunotherapy of HCC.* Rev Recent Clin Trials, 2008. **3**(1): p. 31-9.
409. Zhu, A.X., et al., *Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study.* J Clin Oncol, 2009. **27**(18): p. 3027-35.
410. Koeberle, D., et al., *Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06).* Oncologist, 2010. **15**(3): p. 285-92.
411. Faivre, S., et al., *Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study.* Lancet Oncol, 2009. **10**(8): p. 794-800.
412. Siegel, A.B., et al., *Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2008. **26**(18): p. 2992-8.
413. Thomas, M.B., et al., *Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2009. **27**(6): p. 843-50.
414. Yau, T., et al., *Phase II study of bevacizumab and erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease.* Invest New Drugs, 2012.
415. Zhu, A.X., et al., *Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(12): p. 1898-903.
416. Hsu, C.H., et al., *Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* Br J Cancer, 2010. **102**(6): p. 981-6.
417. Sun, W., et al., *Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2011. **117**(14): p. 3187-92.
418. Philip, P.A., et al., *Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6657-63.
419. Thomas, M.B., et al., *Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2007. **110**(5): p. 1059-67.
420. Chiorean, E.G., et al., *Phase II Trial of Erlotinib and Docetaxel in Advanced and Refractory Hepatocellular and Biliary Cancers: Hoosier Oncology Group GI06-101.* Oncologist, 2012. **17**(1): p. 13-e26.
421. Zhu, A.X., et al., *Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2007. **110**(3): p. 581-9.

422. Asnacios, A., et al., *Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study.* Cancer, 2008. **112**(12): p. 2733-9.
423. Sanoff, H.K., et al., *Phase II Study of Capecitabine, Oxaliplatin, and Cetuximab for Advanced Hepatocellular Carcinoma.* Gastrointest Cancer Res, 2011. **4**(3): p. 78-83.
424. Finn, R.S., et al., *Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma.* Clin Cancer Res, 2012. **18**(7): p. 2090-8.
425. Kim, K.W., J.M. Lee, and B.I. Choi, *Assessment of the treatment response of HCC.* Abdom Imaging, 2011. **36**(3): p. 300-14.
426. Maksimovic, O., et al., *Evaluation of response in malignant tumors treated with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sorafenib: a multitechnique imaging assessment.* AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(1): p. 5-14.
427. Horger, M., et al., *Early MRI response monitoring of patients with advanced hepatocellular carcinoma under treatment with the multikinase inhibitor sorafenib.* BMC Cancer, 2009. **9**: p. 208.
428. Spira, D., et al., *Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib.* Acad Radiol, 2011. **18**(1): p. 89-96.
429. Riaz, A., et al., *Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation.* J Hepatol, 2011. **54**(4): p. 695-704.
430. Evert, M. and F. Dombrowski, *[Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver].* Pathologe, 2008. **29**(1): p. 47-52.
431. Nagahama, H., et al., *Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma.* Jpn J Clin Oncol, 1997. **27**(5): p. 321-4.
432. Leung, T.W., et al., *Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy.* Cancer, 2002. **94**(2): p. 421-7.
433. Lai, C.L., et al., *Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial.* Cancer, 1988. **62**(3): p. 479-83.
434. Jelic, S. and G.C. Sotiropoulos, *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v59-64.
435. Nowak, A.K., P.K. Chow, and M. Findlay, *Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review.* Eur J Cancer, 2004. **40**(10): p. 1474-84.
436. Thomas, M.B., et al., *Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(4): p. 1008-14.
437. Edeline, J., et al., *Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(6): p. 713-6.
438. Abou-Alfa, G.K., et al., *Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial.* JAMA, 2010. **304**(19): p. 2154-60.
439. Yeo, W., et al., *Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy.* Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1661-6.
440. Pinna, A.D., et al., *Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation.* Hepatology, 1997. **26**(4): p. 877-83.
441. Hemming, A.W., et al., *Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma.* J Gastrointest Surg, 1997. **1**(4): p. 342-6.
442. Patt, Y.Z., et al., *Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 421-7.
443. Plauth, M., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 285-94.
444. Mendenhall, C.L., et al., *VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition.* Am J Clin Nutr, 1986. **43**(2): p. 213-8.
445. Mendenhall, C.L., et al., *A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study.* Hepatology, 1993. **17**(4): p. 564-76.
446. Mendenhall, C.L., et al., *Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995. **19**(4): p. 258-65.
447. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 245-59.
448. Dewys, W.D., et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Med, 1980. **69**(4): p. 491-7.

449. Andreyev, H.J., et al., *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* Eur J Cancer, 1998. **34**(4): p. 503-9.
450. van Eys, J., *Effect of nutritional status on responses to therapy.* Cancer Res, 1982. **42**(2 Suppl): p. 747s-753s.
451. Ollenschlager, G., et al., *Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia.* Eur J Clin Invest, 1992. **22**(8): p. 546-53.
452. Tubiana, M., et al., *Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease.* Cancer Res, 1971. **31**(11): p. 1801-10.
453. Swenerton, K.D., et al., *Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy.* Cancer Res, 1979. **39**(5): p. 1552-62.
454. Pedersen, H., et al., *The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer.* Acta Chir Scand, 1982. **148**(4): p. 363-6.
455. Fein, R., et al., *Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy.* Cancer, 1985. **56**(10): p. 2512-8.
456. van Bokhorst-de van der, S., et al., *The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer.* Cancer, 1999. **86**(3): p. 519-27.
457. Bunout, D., et al., *Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease.* Eur J Clin Nutr, 1989. **43**(9): p. 615-21.
458. Kearns, P.J., et al., *Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition.* Gastroenterology, 1992. **102**(1): p. 200-5.
459. Le Cornu, K.A., et al., *A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation.* Transplantation, 2000. **69**(7): p. 1364-9.
460. Hirsch, S., et al., *Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1993. **17**(2): p. 119-24.
461. Kondrup, J. and M.J. Muller, *Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease.* J Hepatol, 1997. **27**(1): p. 239-47.
462. Cabre, E., et al., *Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial.* Gastroenterology, 1990. **98**(3): p. 715-20.
463. Knox, L.S., et al., *Energy expenditure in malnourished cancer patients.* Ann Surg, 1983. **197**(2): p. 152-62.
464. Dempsey, D.T., et al., *Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients.* Cancer, 1984. **53**(6): p. 1265-73.
465. Dempsey, D.T., et al., *Energy expenditure in malnourished patients with colorectal cancer.* Arch Surg, 1986. **121**(7): p. 789-95.
466. Hansell, D.T., J.W. Davies, and H.J. Burns, *Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer.* Br J Surg, 1986. **73**(8): p. 659-62.
467. Fredrix, E.W., et al., *Effect of different tumor types on resting energy expenditure.* Cancer Res, 1991. **51**(22): p. 6138-41.
468. Moses, A.W., et al., *Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids.* Br J Cancer, 2004. **90**(5): p. 996-1002.
469. Gibney, E., et al., *Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method.* Metabolism, 1997. **46**(12): p. 1412-7.
470. Staal-van den Brekel, A.J., et al., *Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients.* J Clin Oncol, 1995. **13**(10): p. 2600-5.
471. Cabre, E., et al., *Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial.* Hepatology, 2000. **32**(1): p. 36-42.
472. Plauth, M., et al., *ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation.* Clin Nutr, 1997. **16**(2): p. 43-55.
473. Smith, J., et al., *Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites.* Am J Clin Nutr, 1982. **35**(1): p. 56-72.
474. Cordoba, J., et al., *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study.* J Hepatol, 2004. **41**(1): p. 38-43.
475. de Ledinghen, V., et al., *Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study.* Dig Dis Sci, 1997. **42**(3): p. 536-41.

476. Loser, C. and U.R. Folsch, *[Guidelines for treatment with percutaneous endoscopic gastrostomy. German Society of Digestive and Metabolic Diseases].* Z Gastroenterol, 1996. **34**(6): p. 404-8.
477. Weimann, A., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 224-44.
478. Shukla, H.S., et al., *Enteral hyperalimentation in malnourished surgical patients.* Indian J Med Res, 1984. **80**: p. 339-46.
479. Von Meyenfeldt, M.F., et al., *Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial.* Clin Nutr, 1992. **11**(4): p. 180-6.
480. *Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.* N Engl J Med, 1991. **325**(8): p. 525-32.
481. Heyland, D.K., et al., *Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis.* Can J Surg, 2001. **44**(2): p. 102-11.
482. Reilly, J., et al., *Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1990. **14**(4): p. 386-91.
483. Kanematsu, T., et al., *Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized, prospective trial.* Surgery, 1988. **104**(3): p. 482-8.
484. Hu, Q.G. and Q.C. Zheng, *The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function.* World J Gastroenterol, 2003. **9**(4): p. 843-6.
485. Lewis, S.J., et al., *Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials.* BMJ, 2001. **323**(7316): p. 773-6.
486. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review.* Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2264-70.
487. Schilder, J.M., et al., *A prospective controlled trial of early postoperative oral intake following major abdominal gynecologic surgery.* Gynecol Oncol, 1997. **67**(3): p. 235-40.
488. Stewart, B.T., et al., *Early feeding after elective open colorectal resections: a prospective randomized trial.* Aust N Z J Surg, 1998. **68**(2): p. 125-8.
489. Moiniche, S., et al., *Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation.* Eur J Surg, 1995. **161**(4): p. 283-8.
490. Kremer, A.E., et al., *Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis.* Drugs, 2008. **68**(15): p. 2163-82.
491. *AWMF-S2k-Leitlinie (AWMF-Register Nr. 013/048, Version 2.1/2011): Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus.*
492. Stander, S., et al., *Pathogenesis of pruritus.* J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9**(6): p. 456-63.
493. Bachs, L., et al., *Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis.* Lancet, 1989. **1**(8638): p. 574-6.
494. Ghent, C.N. and S.G. Carruthers, *Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial.* Gastroenterology, 1988. **94**(2): p. 488-93.
495. 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**(6): p. 717-22.
496. Bergasa, N.V., et al., *A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis.* Gastroenterology, 1992. **102**(2): p. 544-9.
497. Mayo, M.J., et al., *Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus.* Hepatology, 2007. **45**(3): p. 666-74.
498. Lindor, K.D., *Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group.* N Engl J Med, 1997. **336**(10): p. 691-5.
499. Talwalkar, J.A., et al., *Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. **1**(4): p. 297-302.
500. Zapata, R., et al., *Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience.* Liver Int, 2005. **25**(3): p. 548-54.
501. Lemyze, M., et al., *Aerobic capacity in patients with chronic liver disease: Very modest effect of liver transplantation.* Presse Med, 2010. **39**(7-8): p. e174-81.
502. Epstein, S.K., et al., *Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation.* Liver Transpl, 2004. **10**(3): p. 418-24.
503. van Ginneken, B.T., et al., *Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation.* Eur J Appl Physiol, 2007. **100**(3): p. 345-53.
504. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
505. van den Berg-Emons, R., et al., *Fatigue is a major problem after liver transplantation.* Liver Transpl, 2006. **12**(6): p. 928-33.

506. van Ginneken, B.T., 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**(25): p. 2107-12.
507. Schwibbe, G., *[Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program].* Rehabilitation (Stuttg), 1991. **30**(2): p. 55-62.
508. Gartner, 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**(8): p. 501-8.
509. Sanson-Fisher, R., et al., *The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group.* Cancer, 2000. **88**(1): p. 226-37.
510. Kleeberg, U.R., et al., *Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study.* Support Care Cancer, 2005. **13**(5): p. 303-10.
511. Fallowfield, L. and V. Jenkins, *Communicating sad, bad, and difficult news in medicine.* Lancet, 2004. **363**(9405): p. 312-9.
512. Ong, L.M., et al., *Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction.* Patient Educ Couns, 2000. **41**(2): p. 145-56.
513. de Haes, H. and S. Teunissen, *Communication in palliative care: a review of recent literature.* Curr Opin Oncol, 2005. **17**(4): p. 345-50.
514. 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**(6): p. 1462-70.
515. 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**(16): p. 3141-9.
516. 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**(5): p. 488-96.
517. Edwards, A. and G. Elwyn, *Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision.* Health Expect, 2006. **9**(4): p. 307-20.
518. Butow, P., et al., *Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context?* Patient Educ Couns, 2010. **78**(2): p. 261-8.
519. Gordon, E.J., et al., *Are informed consent forms for organ transplantation and donation too difficult to read?* Clin Transplant, 2012. **26**(2): p. 275-83.
520. Volk, M.L., et al., *Patient decision making about organ quality in liver transplantation.* Liver Transpl, 2011. **17**(12): p. 1387-93.
521. Rodrigue, J.R., D.W. Hanto, and M.P. Curry, *Patients' expectations and success criteria for liver transplantation.* Liver Transpl, 2011. **17**(11): p. 1309-17.
522. Butow, P.N., M.H. Tattersall, and D. Goldstein, *Communication with cancer patients in culturally diverse societies.* Ann N Y Acad Sci, 1997. **809**: p. 317-29.
523. Dowsett, S.M., et al., *Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach.* Psychooncology, 2000. **9**(2): p. 147-56.
524. Epstein, R.M., *Making communication research matter: what do patients notice, what do patients want, and what do patients need?* Patient Educ Couns, 2006. **60**(3): p. 272-8.
525. 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**(5): p. 658-65.
526. 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**(5): p. 489-97.
527. Fogarty, L.A., et al., *Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?* J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 371-9.
528. Venetis, M.K., et al., *An evidence base for patient-centered cancer care: a meta-analysis of studies of observed communication between cancer specialists and their patients.* Patient Educ Couns, 2009. **77**(3): p. 379-83.
529. Arora, N.K., *Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior.* Soc Sci Med, 2003. **57**(5): p. 791-806.
530. Arora, V., et al., *Communication failures in patient sign-out and suggestions for improvement: a critical incident analysis.* Qual Saf Health Care, 2005. **14**(6): p. 401-7.
531. Girgis, A., et al., *Impact of two supportive care interventions on anxiety, depression, quality of life, and unmet needs in patients with nonlocalized breast and colorectal cancers.* J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6180-90.
532. Detmar, S.B., et al., *Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial.* JAMA, 2002. **288**(23): p. 3027-34.

533. Velikova, G., et al., *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2004. **22**(4): p. 714-24.
534. Taenzer, P., et al., *Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients.* Psychooncology, 2000. **9**(3): p. 203-13.
535. Velikova, G., et al., *Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: secondary outcomes of a randomised controlled trial.* Eur J Cancer, 2010. **46**(13): p. 2381-8.
536. McLachlan, S.A., et al., *Randomized trial of coordinated psychosocial interventions based on patient self-assessments versus standard care to improve the psychosocial functioning of patients with cancer.* J Clin Oncol, 2001. **19**(21): p. 4117-25.
537. Bonnetain, F., et al., *Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from two French clinical trials.* Qual Life Res, 2008. **17**(6): p. 831-43.
538. Yeo, W., et al., *Quality of life is predictive of survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.* Ann Oncol, 2006. **17**(7): p. 1083-9.
539. Gotay, C.C., et al., *The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials.* J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1355-63.
540. Quinten, C., et al., *Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials.* Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 865-71.
541. Bullinger, M., *German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment.* Soc Sci Med, 1995. **41**(10): p. 1359-66.
542. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
543. Cella, D.F., et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
544. *Ware DL. The SF-36 health survey. In: Spilker B (ed) Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials. Philadelphia, Lippincott-Raven1996:337-46.*
545. Blazeby, J.M., et al., *Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer.* Eur J Cancer, 2004. **40**(15): p. 2260-8.
546. Steel, J.L., et al., *Health-related quality of life: Hepatocellular carcinoma, chronic liver disease, and the general population.* Qual Life Res, 2007. **16**(2): p. 203-15.
547. Fan, S.Y., C. Eiser, and M.C. Ho, *Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(7): p. 559-64 e1-10.
548. Lai, Y.H., et al., *Fatigue experiences in hepatocellular carcinoma patients during six weeks of stereotactic radiotherapy.* Oncologist, 2007. **12**(2): p. 221-30.
549. Tsai, L.Y., et al., *Fatigue and its associated factors in hospice cancer patients in Taiwan.* Cancer Nurs, 2007. **30**(1): p. 24-30.
550. Zabora, J., et al., *The prevalence of psychological distress by cancer site.* Psychooncology, 2001. **10**(1): p. 19-28.
551. Sharpe, M., et al., *Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs.* Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 314-20.
552. Keller, M., et al., *Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach.* Ann Oncol, 2004. **15**(8): p. 1243-9.
553. Singer, S., et al., *Screening for mental disorders in laryngeal cancer patients: a comparison of 6 methods.* Psychooncology, 2008. **17**(3): p. 280-6.
554. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies.* Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 160-74.
555. Mehnert, A., et al., *Prevalence of mental disorders, psychosocial distress and need for psychosocial support in cancer patients: study protocol of an epidemiological multi-center study.* BMC Psychiatry, 2012. **12**(1): p. 70.
556. Miovic, M. and S. Block, *Psychiatric disorders in advanced cancer.* Cancer, 2007. **110**(8): p. 1665-76.
557. Fallowfield, L., et al., *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer.* Br J Cancer, 2001. **84**(8): p. 1011-5.
558. Sollner, W., et al., *How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?* Br J Cancer, 2001. **84**(2): p. 179-85.
559. *Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in cancer: pain, depression an fatigue. 2004:9-15.*

560. Strong, V., et al., *Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial.* Lancet, 2008. **372**(9632): p. 40-8.
561. Ell, K., et al., *Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer.* J Clin Oncol, 2008. **26**(27): p. 4488-96.
562. *Herschbach C, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie Deutsche Krebsgesellschaft Berlin. 2010.*
563. Weis, J. and U. Domann, *[Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art].* Rehabilitation (Stuttg), 2006. **45**(3): p. 129-45.
564. *Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers- Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatineten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie;54(3):213-23.*
565. Holland, J.C. and B.D. Bultz, *The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign.* J Natl Compr Canc Netw, 2007. **5**(1): p. 3-7.
566. Roth, A.J., et al., *Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study.* Cancer, 1998. **82**(10): p. 1904-8.
567. Whooley, M.A., et al., *Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many.* J Gen Intern Med, 1997. **12**(7): p. 439-45.
568. Chochinov, H.M., et al., *Effect of dignity therapy on distress and end-of-life experience in terminally ill patients: a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(8): p. 753-62.
569. *Sommerfeldt S, Ihrig A, Brechtel A, Keller A. Psychoonkologisches Screening in der Routineversorgung. Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie2007:293-7.*
570. Weis, J., G. Blettner, and R. Schwarz, *[Psychooncological Care in Germany: Quality and Quantity].* Z Psychosom Med Psychother, 2000. **46**(1): p. 4-17.
571. *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adultes with cancer. National Health and Medical Research (NHMRC)2003.*