

S3-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Kurzversion 3.0 – Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/0530L

Leitlinie (Kurzversion)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

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

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst zwei Tumorentitäten. Die letzte Version der Leitlinie wurde im Juni 2021 veröffentlicht.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich beim Hepatozellulären Karzinom zur S3-Leitlinie von 2021:

- **Kapitel 3.1:** Neu aufgenommen wurden die akute intermittierende Porphyrie, Glykogenspeichererkrankungen, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms.
- **Kapitel 3.5:** In der letzten Leitlinie wurde als Erstlinientherapie die Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Bevacizumab empfohlen. Darüberhinaus wurden weitere zugelassene Therapieoptionen (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab) empfohlen. Es wurde nun eine Empfehlung modifiziert, sodass nun Patienten, denen keine zugelassenen Therapieoptionen mehr zur Verfügung steht und bisher keine Immuntherapie erhalten haben, eine Immuntherapie empfohlen wird.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich bei den biliären Karzinomen zur S3-Leitlinie von 2021:

- **Kapitel 4.5:** Zwischenzeitlich wurde die Therapie mit Pemigatinib bei Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR"-Rearrangements als Zweitlinientherapie beim Cholangiokarzinoms zugelassen, sodass dies auch in der Leitlinie empfohlen wird. Bisher wurde in der Zweitlinientherapie FOLFOX empfohlen. Eine Erweiterung der chemotherapeutischen Optionen erfolgte durch die Aufnahme einer konsensbasierten Empfehlung zu einer Irinotecan-haltigen Therapie. Im Kapitel Systemtherapien erfolgte im Hintergrundtext eine Aktualisierung zum Thema Therapie-relevante molekulare Veränderungen.

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich in [Kapitel 6.1](#).

1	Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1	Herausgeber	5
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en).....	5
1.3	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4	Kontakt.....	5
1.5	Zitierweise	5
1.6	Besonderer Hinweis	6
1.7	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	6
1.8	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.9	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	8
1.9.1	Koordination.....	8
1.9.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	8
1.10	Abkürzungsverzeichnis	8
2	Einführung	12
2.1	Geltungsbereich und Zweck.....	12
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	12
2.1.2	Adressaten	12
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	12
2.2	Grundlagen der Methodik.....	12
2.2.1	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	13
3	Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	15
3.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung.....	15
3.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik	18
3.3	Bildgebende Diagnostik.....	19
3.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	22
3.5	Systemtherapie	29
3.6	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	31
4	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome.....	33

4.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	33
4.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik	34
4.3	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	36
4.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	39
4.5	Systemtherapie	41
5	Qualitätsindikatoren	43
6	Anhang	44
6.1	Übersicht der Änderungen zur Version 2	44
6.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	46
6.2.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	46
6.2.2	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	50
6.2.3	Patientenbeteiligung	50
6.3	Grundlagen der Methodik.....	50
6.3.1	Schema der Evidenzgraduierung	50
6.3.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	53
6.3.3	Statements	53
6.3.4	Expertenkonsens (EK)	54
7	Tabellenverzeichnis	55
8	Abbildungsverzeichnis	56
9	Literaturverzeichnis	57

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 3.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/053OL

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>;
Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

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

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist

es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. 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 Organumtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

Langversion der Leitlinie

Laienversionen (Patientenleitlinie)

- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabellen

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

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

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> abrufbar.

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

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



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertretener Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sabrina Voesch

Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Im Kapitel [Kapitel 6.3.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	α -Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
ARID1A	AT-reiches interaktives Domänen-haltiges Protein 1A
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAP1	Breast Cancer 1, early-onset-assoziiertes Protein-1
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BiIIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie
BRAF	B- rapidly accelerated fibrosarcoma

Abkürzung	Erläuterung
CCA	Cholangiokarzinom
CECT	Kontrastmittelverstärktes CT
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CI	Konfidenzintervall
CR	Complete response
CT	Computertomographie
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERBB2	Siehe HER2
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FIB-4	Fibrosis-4
GF	Gesichtsfeld
GOT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus

Abkürzung	Erläuterung
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IPNB	intraduktale papilläre Neoplasie der Gallenwege
LRT	Lokoregionäre Therapie
MCN	muzinösen zystischen Neoplasie
MPH	Master of Public Health
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der DKG
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
PAGE-B	Platelet Age Gender-HBV
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Privat Dozent
PD-L1	Programme Death Ligand 1

Abkürzung	Erläuterung
PR	Partial remission, partielle Remission
PS	Performance Status
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
R0	Resektion im Gesunden
R1	mikroskopischer Residualtumor (nach R-Klassifikation)
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
STIKO	ständige Impfkommision des Robert-Koch-Institut
SVR	Substained Virological Response
TACE	trans-arterial Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
UCSF	University of California, San Francisco
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

2.1.2 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliärem Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Sie soll außerdem Allgemeinmediziner und übergeordnete Organisationen (z.B. Krankenkassen) des Gesundheitswesens zur Information dienen.

Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam, die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung maximal aber 5 Jahre gültig. Es sind jährliche Updates der Leitlinie vorgesehen. Bei dringendem Änderungsbedarf zwischen den jährlichen Updates werden diese im Rahmen von Amendments durchgeführt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie

(<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 6.3 dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog zu den Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 24.06.2021 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte oder online über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ angegeben. Unmittelbar vor der Konsensuskonferenz erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel 12.1 aufgeführt.
- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Vortragstätigkeit wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor. Falls Eigentümerinteressen festgestellt worden wären, hätte dies zu einem Ausschluss der Leitlinienarbeit geführt.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie

bewertet, da dies ein essentieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.

- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorlagen, wurden die Ergebnisse mit und ohne Enthaltungen publiziert. Für die Festlegung der Konsensusstärke war das Ergebnis mit Enthaltung entscheidend, jedoch ergab sich bei keiner Empfehlung ein relevanter Unterschied im Ergebnis mit und ohne Enthaltungen.

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

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

3 Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.	ST	1	[1]
3.2	Patienten mit einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte ab einem PAGE-B Score von 10 eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	B	2	[2]; [3]
3.3	Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.		EK	
3.4	Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.		EK	
3.5	Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.		EK	
3.6	Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollen gegen Hepatitis-B-Virus geimpft werden: <ul style="list-style-type: none"> • alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat, • alle Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden, • alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät, • alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko. 		EK	
3.7	Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.8	Patienten mit chronischer Hepatitis-Virusinfektion sollen gemäß den aktuellen Leitlinien betreut bzw. antiviral behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.			EK
3.9	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.	B	2	[4]; [5]; [6]; [7]
3.10	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken.			EK
3.11	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken.			EK
3.12	Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden.			EK
3.13	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.			EK
3.14	Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	A	2	[8]
3.15	Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.			EK
3.16	Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.	A	2	[8]; [9]; [10]
3.17	Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.	0	1	[11]
3.18	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibroestadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen.	B	3	[12]; [13]

Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
HCV ohne Zirrhose SVR nach DAAD	Ingesamt	1,3 %	Kanwal 2020 [14]
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,6 % 0,4 %	
	Keine fortgeschrittene Leberfibrose		
HCV-Zirrhose SVR nach DAAD	Insgesamt	2,3%	Kanwal 2020 [14]
	Persistierende fortgeschrittene Leberfibrose*	6,5% 1,9 %	
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*		
HBV	HBsAg-Trägerstatus**	0,03-0,07 % 0,12 %	Raffetti 2016 [15]
	Chronische HBV ohne Zirrhose (unbehandelt) **		
	Chronische HBV mit Zirrhose (unbehandelt) **	2,03 %	Raffetti 2016 [15]
	Chronische HBV ohne Zirrhose (behandelt)	0,01-1,4 %	Papatheodoridis 2015 [16]
	Chronische HBV mit Zirrhose (behandelt)	0,9-5,4 %	Papatheodoridis 2015 [16]
NASH	NASH mit Zirrhose und mit hohem FIB-4***	1,36 %	Kanwal 2018 [17]
	NASH mit Zirrhose und normalem FIB-4	0,48 %	Kanwal 2018 [17]
	NASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4	0,04 %	Kanwal 2018 [17]

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
	NASH ohne Zirrhose und normalem FIB-4	0,004 %	Kanwal 2018 [17]
NAFLD	Ohne Leberfibrose	0,001 %	Simeone 2017 [18]
	Fortgeschrittene Leberfibrose	0,03 %	
	Zirrhose	0,6 %	

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

**Daten für Europa.

*** definiert als ein FIB-4-Score ≥ 2,67

3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.19	Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.		EK	
3.20	Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sollten zum einen Sonderformen (z.B. fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/iCCA)) und wenn möglich auch das frühe HCC vom progredienten HCC und prämaligen Läsionen unterschieden werden. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.		EK	
3.21	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.			
3.22	Wenn die Diagnose eines HCCs nicht mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden kann, sollen in Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild weitere, insbesondere immunhistologische und/oder molekularpathologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.		EK	
3.23	Molekularpathologische Untersuchungen können zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren eingesetzt werden. Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.		EK	

3.3 Bildgebende Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.24	Die Sonographie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden.		EK	
3.25	Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.	A	2	[19]; [20]; [21]
3.26	Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.		EK	
3.27	Das Staging eines HCCs soll ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten. Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich ein nativer CT-Thorax ergänzt werden.		EK	
3.28	Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3 Monatsintervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden.	B	4	[22]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.29	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen.	B	4	[22]
3.30	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen.	EK		
3.31	Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.	A	2	[23]; [24]; [25]; [26]; [27]; [28]; [29]; [30]; [31]; [32]
3.32	Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM Klassifikation verwendet werden.	EK		
3.33	Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen.	EK		

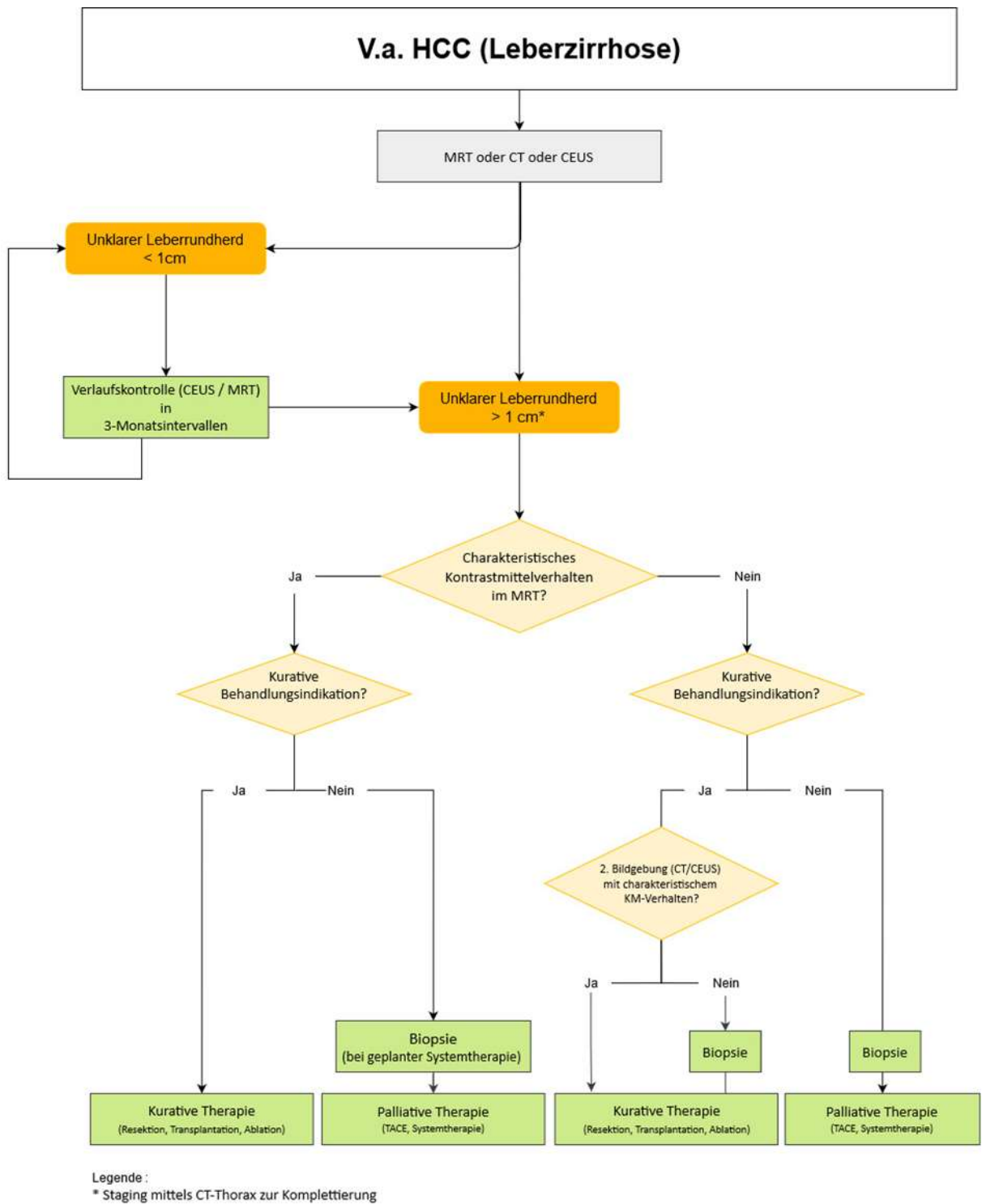


Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC

3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.34	Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.		EK	
3.35	Patienten mit einem kurativ behandelbaren Hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.		EK	
3.36	Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.		EK	
3.37	Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.		EK	
3.38	Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.		EK	
3.39	Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.		EK	
3.40	Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.		EK	
3.41	Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Wenn Patienten älter als 65 Jahre sind, sollte die Indikation zur Lebertransplantation allerdings besonders sorgfältig geprüft werden.		EK	
3.42	Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.		EK	
3.43	Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.	A	1	[33]; [34]; [35]
3.44	Für das Bridging sollen Lokablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	A	1	[33]; [34]; [35]
3.45	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.			
3.46	Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt.	0	1	[34]; [36]; [37]
3.47	Außerhalb der UCSF Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden.		EK	
3.48	Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.		EK	
3.49	Die Tumornachsorge sollte nach den allgemeinen Empfehlungen der HCC-Nachsorge (siehe Kapitel Nachsorge 3.4.4) erfolgen.		EK	
3.50	Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.		EK	
3.51	Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.		EK	
3.52	Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.		EK	
3.53	Bei einem singulären HCC Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC Knoten > 3 cm zu.		EK	
3.54	Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.		EK	
3.55	Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Besonders bei zukünftigen Lebertransplantations-Patienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.56	Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.	A	2	[38]; [39]; [40]; [41]; [42]
3.57	Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.	A	2	[43]; [44]; [45]; [46]; [47]; [48]
3.58	Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.	EK		
3.59	Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.	A	1	[49]; [50]
3.60	Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden.	EK		
3.61	Bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension soll, bei einem HCC-Herd > 3 cm und < 5 cm, vor einer Thermoablation chemoembolisiert werden.	A	2	[51]; [52]; [53]
3.62	Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.	A	2	[54]; [55]
3.63	Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.	ST	2	[56]
3.64	Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen.	EK		
3.65	Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden.	ST	2	[55]; [56]
3.66	Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.	EK		
3.67	Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.68	Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.	0	2	[57]; [58]; [59]; [60]
3.69	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann in Betracht gezogen werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind (z.B. hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, eingeschränkte Leberfunktion, technische Hindernisse).		EK	
3.70	Erfolgskontrollen nach lokaler Therapie sollten mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT in einem Intervall von 4-12 Wochen nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus erfolgen.		EK	
3.71	Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT stattfinden.		EK	
3.72	Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.		EK	
3.73	Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.		EK	

Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation

	Solitärer Knoten	Mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation
keine extrahepatischen Manifestationen (cN0M0) keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)	matchMELD-Standardkriterien (Bundesärztekammer)		
≥ 2cm und ≤ 5cm	≥ 1cm und ≤ 3cm		Mailand-Kriterien [61]
≤ 5 cm	Max 3 Herde ≤ 3cm	> 70%	Up-to-7 Kriterien [62]
≤ 7 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70%	UCSF-Kriterien [63]
≤ 6,5 cm	Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und ein maximaler addierter Tumordurchmesser ≤ 8 cm	> 70%	

Tabelle 4: Definitionen

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

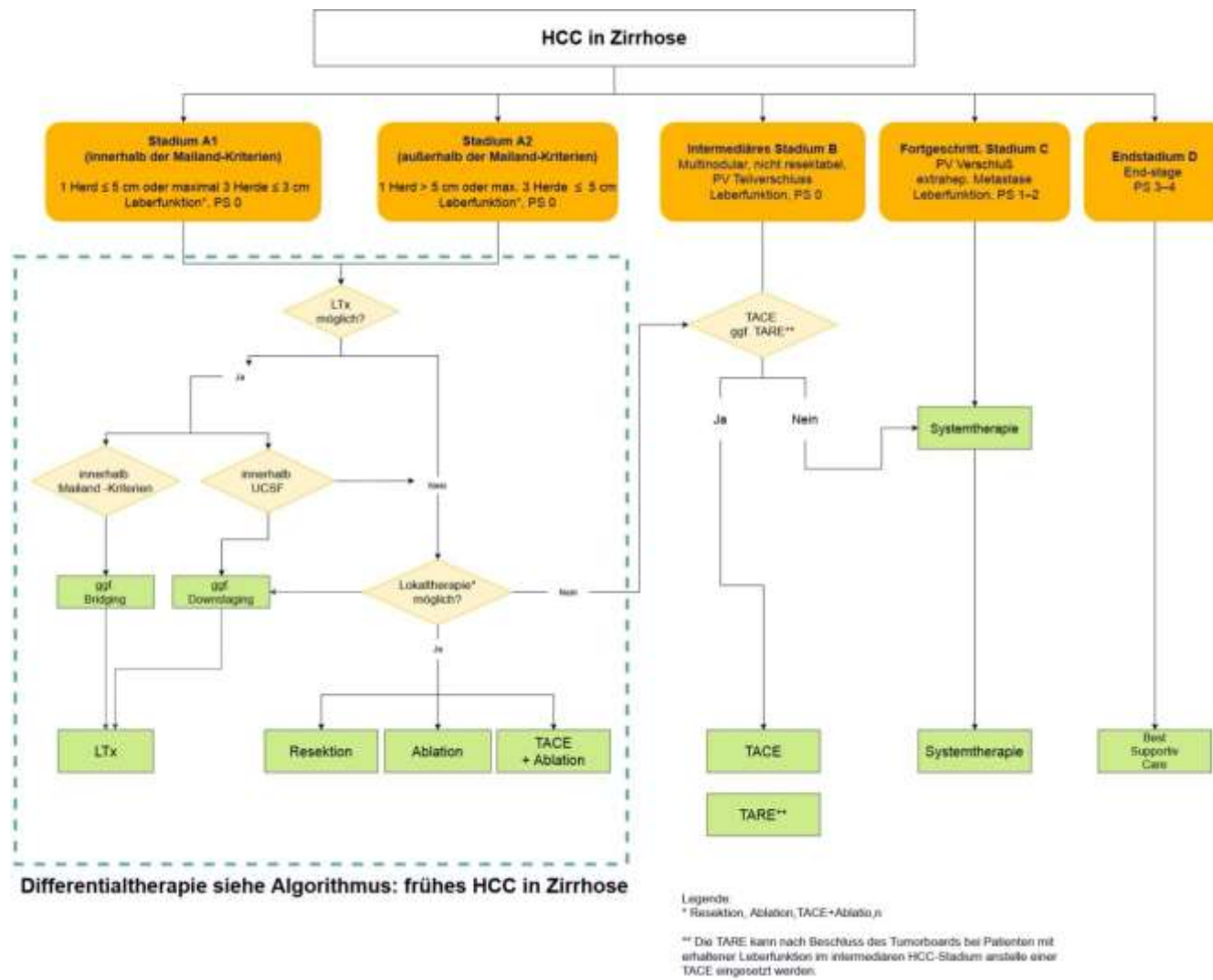


Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose

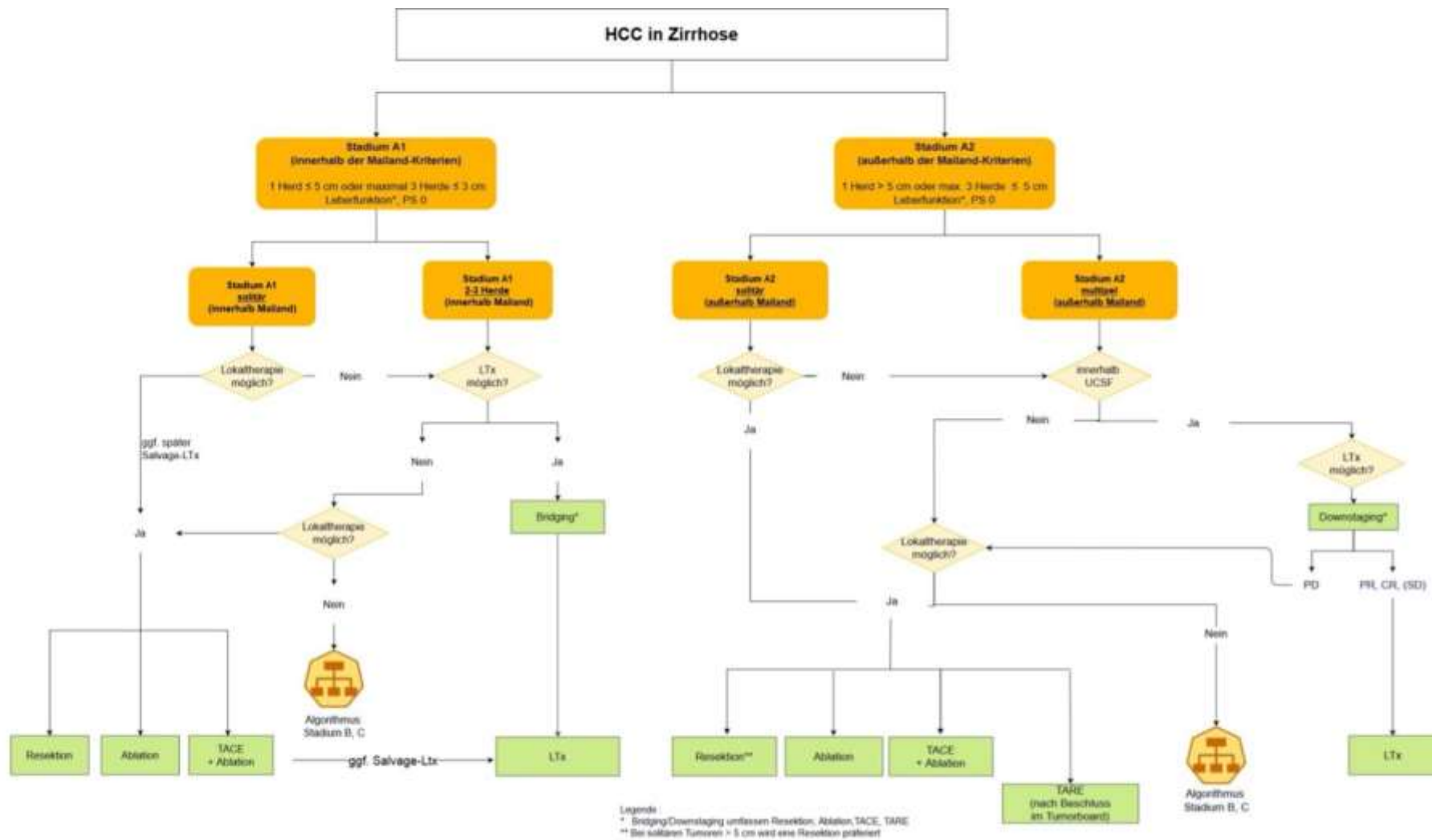


Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2

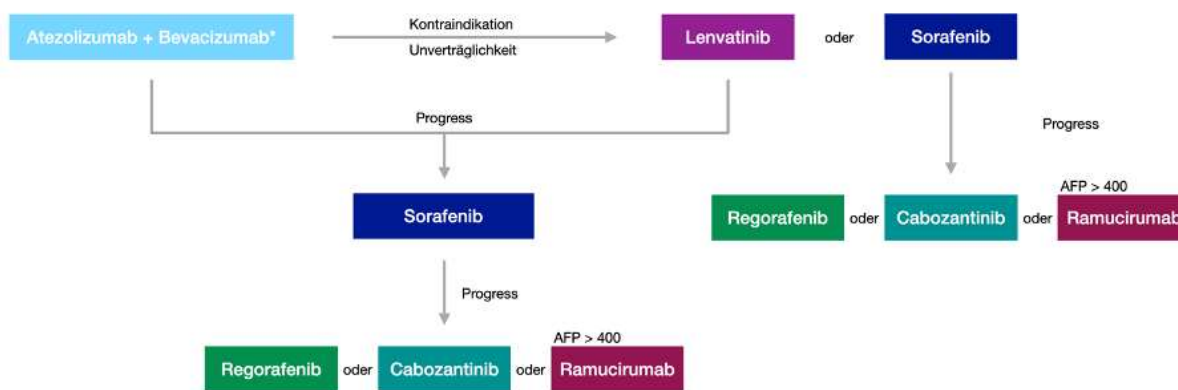
3.5 Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.74	<p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für</p> <p>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</p> <p>ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</p> <p>iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.</p>	ST	1	[64]; [65]; [66]; [67]; [68]; [69]; [70]
3.75	<p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>	A	2	[64]; [65]; [71]; [67]
3.76	<p>Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.</p>	0	2	[72]; [73]; [74]; [75]; [76]
3.77	<p>Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p>		EK	
3.78	<p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.</p>		EK	
3.79	<p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von</p>	B	2	[77]; [78]; [79]; [80]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen.			
3.80	Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.		EK	
3.81	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.		EK	
3.82	Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	A	2	[69]; [70]; [81]
3.83	Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.		EK	
3.84	Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.		EK	
3.85	Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.		EK	
3.86	Bei HCC-Patienten nach erfolgreicher Resektion oder lokaler Ablation mit radiologisch kompletter Remission soll außerhalb von Studien keine adjuvante Systemtherapie durchgeführt werden.	A	2	[79]
3.87	Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6 -12 Wochen die am besten geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT)		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzpien von RECIST 1.1 und mRECIST, sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.			
3.88	Patienten <17 Jahre sollen einem pädiatrisch onkologischen Zentrum zugewiesen werden.		EK	

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



* Nach Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen

3.6 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.89	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.		EK	
3.90	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.		EK	
3.91	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	[82]; [83]; [84]; [85]; [86]; [87];

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
				[88]; [89]; [90]
3.92	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.		EK	
3.93	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.		EK	
3.94	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.		EK	
3.95	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.		EK	
3.96	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.		EK	
3.97	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.		EK	
3.98	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.		EK	
3.99	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen.		EK	

4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Alkoholabusus • Choledochus-Zysten • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle Cholangitis • Chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Chronische Hepatitis B-Virusinfektion • Chronische Hepatitis C-Virusinfektion • Diabetes mellitus • Leberegel • Leberzirrhose • Nichtalkoholische Fettlebererkrankung • Parasitäre Cholangitiden • Primär sklerosierende Cholangitis • Rauchen • Rezidivierende pyogene Cholangitiden 	ST	2	[91]; [92]; [93]; [94]; [95]; [96]; [97]
4.2	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis • Diabetes mellitus • Gallenblasenpolypen • Porzellangallenblase • Primär sklerosierende Cholangitis 	ST	2	[91]; [92]; [95]; [96]; [98]; [99]
4.3	<p>Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC sollten regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.4	Patienten mit Gallenblasenpolypen ≥ 10 mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.		EK	
4.5	Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallenblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von < 9 mm sollte eine sonographische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6-9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp < 6 mm) erfolgen. *Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen		EK	
4.6	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.		EK	

4.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.7	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden		EK	
4.8	Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von ‚small duct‘ und ‚large duct‘ Typ erfolgen.		EK	
4.9	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats 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 bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.10	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.		EK	
4.11	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.		EK	

Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i>), Konkremente
Prämaligene Läsionen	unbekannt	BilIN, IPNB, MCN
Makroskopie	Primärknotenbildend („mass forming“)	Primärperiduktalinfiltrierend
Histologie	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
Molekulare Veränderungen	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
Systemtherapeutische Zielstrukturen	Ergiebig; v.a. IDH1/2-Mut; FGFR-2-TLs, andere TLs (incl. NTRK), BRAF-Mut; MSIhigh	Weniger; BRCA-1/2-Mut; Her-2-Amp; MSIhigh

Tabelle 6: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA

Molekulare Alteration	Häufigkeit (%)	Zulassung
RAS-Mutation	10-20	
TP53-Mutation	20-30	
FGFR2-Translokation	15-30	Zulassung
IDH1/2	10-20	Zulassung außerhalb der EU
ARID1A	5-15	
BAP1	5-15	
BRAF V600E	3-6	Zulassung bei anderer Entität
ERBB2	2-3	Zulassung bei anderer Entität
MSI-H (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	1-2	Zulassung außerhalb der EU
NTRK1-3	<1	Zulassung
NRG1	<1	Zulassung bei anderer Entität

4.3 Bildgebende und endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.12	Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V.a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.		EK	
4.13	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. *Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden.	A	I	[100]
4.14	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.			
4.15	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.	A	1	[100]
4.16	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.	0	1	[101]
4.17	Wenn im Rahmen einer ERCP der V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden.		EK	
4.18	Bei V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.	ST	1	[102]
4.19	<p>Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden.</p> <p>Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.</p>		EK	

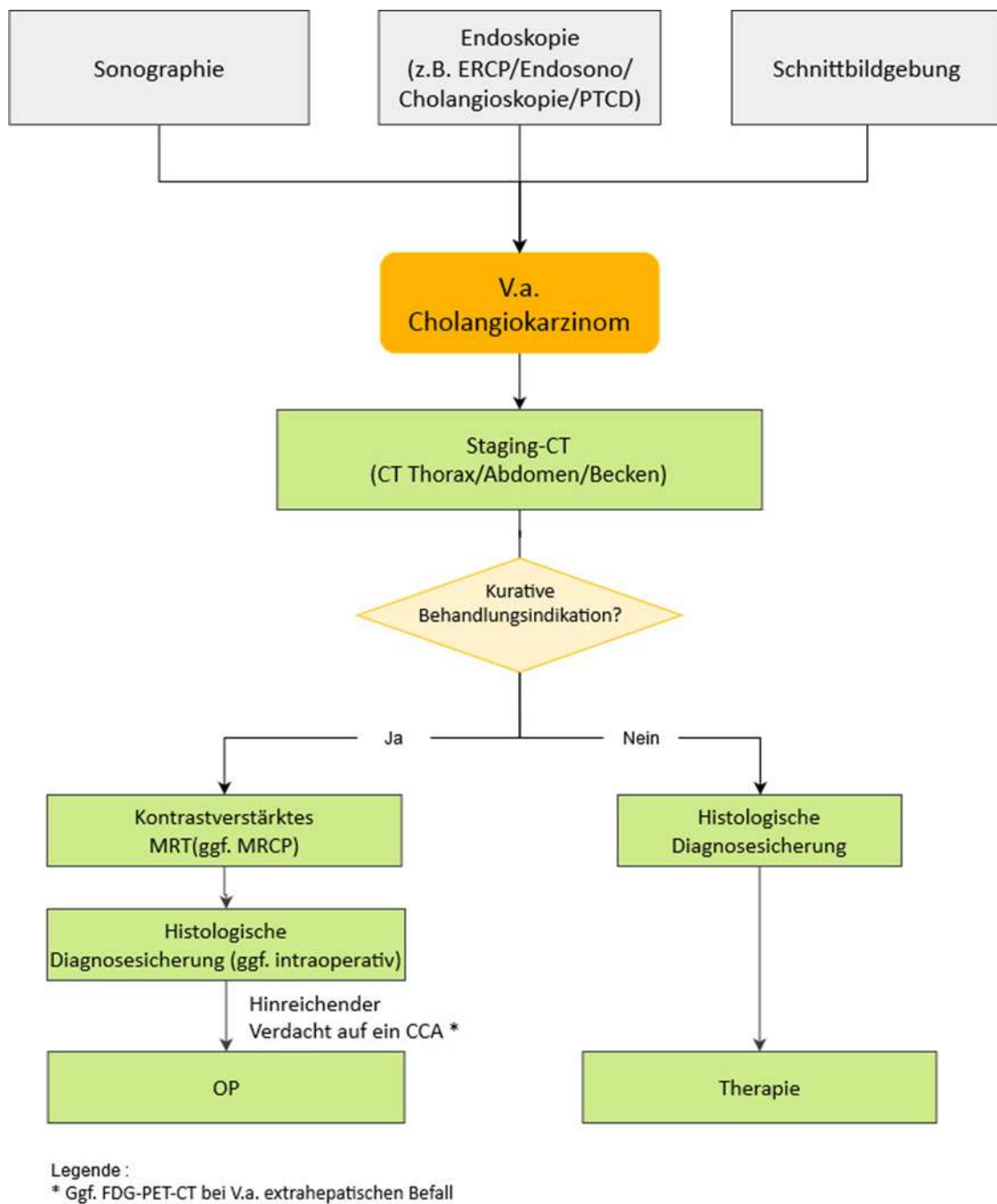


Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom

4.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.20	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.21	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.22	Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen.		EK	
4.23	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie \geq T1b, soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.		EK	
4.24	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.25	Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn hierdurch eine komplette Ablation möglich erscheint.		EK	
4.26	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.		EK	
4.27	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	0	3	[103] ; [104]
4.28	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.		EK	
4.29	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	0	3	[105] ; [106]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.30	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden.		EK	
4.31	Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.		EK	
4.32	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegsverschluss angeboten werden.		EK	
4.33	Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.		EK	
4.34	Intraduktale, lokalablative Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.		EK	
4.35	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.		EK	
4.36	Nach Resektion/Ablation eines CCA sollte nach 4-12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden.		EK	

4.5 Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.37	Nach chirurgischer Tumorentfernung besteht ein Rezidivrisiko von 40-80 %. Insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1), positiven Resektionsrändern (R1) oder niedrigem Differenzierungsgrad (G3) haben ein hohes Rezidivrisiko.		EK	
4.38	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.	B	2	[107]
4.39	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.		EK	
4.40	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumortherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.		EK	
4.41	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	A	2	[108]; [109]; [110]; [111]; [112]
4.42	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	A	2	[108]; [109]; [110]; [111]; [112]
4.43	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.		EK	
4.44	Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.		EK	
4.45	Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden.	A	3	[113]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.46	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	EK		
4.47	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	0	2	[114]
4.48	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	EK		
4.49	Bei biliären Karzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6-12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzipien von RECIST 1.1 orientieren.	EK		

5 Qualitätsindikatoren

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

6 Anhang

6.1 Übersicht der Änderungen zur Version 2

Tabelle 7: Änderungen gegenüber der Version 2.0

Version 2.0	Version 3.01
3.2. Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Entfällt an dieser Stelle, da es in der Empfehlung 3.14. enthalten ist. 3.14. Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.
3.5. Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	3.81. Für einzelne Immuntherapienaive HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann entweder eine Immun-Monotherapie mit den anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab oder eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab angeboten werden.
3.85. Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.	3.85. Für HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A oder B mit 7 Punkten und BCLC C mit überwiegendem Leberbefall zeigt eine TARE keine Überlegenheit zu Sorafenib. Ein Vergleich zwischen TARE und anderen medikamentösen Therapien außer Sorafenib liegt bisher nicht vor.
Entfällt, da ein Vergleich zwischen der TARE und Sorafenib durch die Überlegenheit von der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Bevacizumab obsolet erscheint.	
4.44. Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.	

Version 2.0	Version 3.01
<p>4.45. Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden.</p>	<p>4.44. Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.</p>
<p>4.47. Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.</p>	
<p>4.48. Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p>	

6.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

6.2.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

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

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)

Tabelle 8: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	PD Dr. Thorsten Persigehl
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Arndt Vogel Prof. Dr. Henning Wege
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Ulrike Ritterbusch
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	PD Dr. Eleni Gkika
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Dr. Jörn Rüssel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. Peter Schirmacher Prof. Dr. Matthias Evert
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie - Viszeralchirurgie (CAO-V)	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Daniel Seehofer
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGC)	Prof. Dr. Hauke Lang
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Jörg Albert
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Mathias Plauth
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Johann Ockenga
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Nisar P. Malek
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Peter Galle
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Andreas Geier
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Martin Götz
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Ruben Plentz

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Arndt Vogel
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	Prof. Dr. Tom Lüdde
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Jörg Trojan Prof. Dr. Michael Bitzer
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Philippe L. Pereira
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Andreas Mahnken
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Christian la Fougère
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. Peter Schirmacher Prof. Dr. Matthias Evert
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)	Heinrich Recken
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Dr. David Krug
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	PD Dr. Judit Boda-Heggemann
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Dr. Andreas Schuler

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	PD Dr. Barbara Schellhaas
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Pathologie	Prof. Dr. Frank Dombrowski
Deutsche Leberhilfe e. V.	Ingo van Thiel
Deutsche Leberhilfe e. V.	Achim Kautz
Deutsche Leberhilfe e. V.	Ingo van Thiel Achim Kautz
Deutsche Leberstiftung	Prof. Dr. Elke Roeb Prof. Dr. Heiner Wedemeyer
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Thomas Helmberger Prof. Dr. Thomas J. Vogl Prof. Dr. Philipp Paprottka Prof. Dr. Frank Wacker
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Peter Huppert
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Silvio Nadalin
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e.V. (DVSG)	Anne Taubert
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Reina Tholen
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Daniel Wildner Prof. Dr. Jürgen Pohl Prof. Dr. Peter Reimer Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns Prof. Dr. Oliver Waidmann Christine Sandu Prof. Dr. Enrico De Toni
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Irene Schmid
Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Jutta Riemer
Methodik, Koordination	Sabrina Voesch Dr. Susanne Blödt Dr. Markus Follmann

6.2.2 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Beteiligte Experten

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wildner, Daniel	AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl, Jürgen	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Reimer, Peter	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
De Toni, Enrico	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hoffmann, Ralf-Thorsten	AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Wörns, Marcus-Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, Oliver	AG IV. Supportivtherapie
Sandu, Christine	AG V. Qualitätsindikatoren - ADT-Vertretung

6.2.3 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von vier Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel, Herr Achim Kautz und Frau Jutta Riemer waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt.

6.3 Grundlagen der Methodik

6.3.1 Schema der Evidenzgraduierung

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

Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	**	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	2	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige	oder N-von-1-Studie mit	Randomisierte Studie oder	Kontrollierte Kohortenstu	n	

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	(ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	die/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**	Kontrollen*	
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten. ** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

***Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden:

<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>

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

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

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

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

6.3.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen zugeordnet.

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

Tabelle 10: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 11: Konsensstärke

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

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

6.3.3 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.

6.3.4 Expertenkonsens (EK)

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

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	8
Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD.....	17
Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation	26
Tabelle 4: Definitionen	26
Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen	35
Tabelle 6: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	36
Tabelle 7: Änderungen gegenüber der Version 2.0	44
Tabelle 8: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	46
Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	51
Tabelle 10: Schema der Empfehlungsgraduierung	53
Tabelle 11: Konsensstärke	53

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC	21
Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose	27
Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2	28
Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen	31
Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom ..	38

9 Literaturverzeichnis

1. Bruix, J, Sherman, M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update.* Hepatology, 2011. **53 (3)**: p. 1020-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/>
2. Brouwer, W. P., van der Meer, A. J. P., Boonstra, A., et al. *Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score.* J Viral Hepat, 2017. **24 (11)**: p. 1023-1031. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jvh.12727?download=true>
3. Papatheodoridis, G., Dalekos, G., Sypsa, V., et al. *PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy.* J Hepatol, 2016. **64 (4)**: p. 800-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815007953?via%3Dihub>
4. Inoue, M., Yoshimi, I., Sobue, T., et al. *Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97 (4)**: p. 293-300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713964/>
5. Bravi, F., Tavani, A., Bosetti, C., et al. *Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Eur J Cancer Prev, 2017. **26 (5)**: p. 368-377.
6. Aleksandrova, K., Bamia, C., Drogan, D., et al. *The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Am J Clin Nutr, 2015. **102 (6)**: p. 1498-508. <http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/11/Am%20%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
7. Setiawan, V. W., Wilkens, L. R., Lu, S. C., et al. *Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort.* Gastroenterology, 2015. **148 (1)**: p. 118-25; quiz e15. https://ac.els-cdn.com/S0016508514012001/1-s2.0-S0016508514012001-main.pdf?_tid=19814e3e-2d8a-41ee-8c4e-496c2d8bda0a&acdnat=1553011004_92a7790325afb3e4f2cc4820eb51895a
8. Zhang, B. H., Yang, B. H., Tang, Z. Y.. *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130 (7)**: p. 417-22. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00432-004-0552-0.pdf>
9. Pocha, C., Dieperink, E., McMaken, K. A., et al. *Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study.* Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38 (3)**: p. 303-12. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apt.12370>
10. Trinchet, J. C., Chaffaut, C., Bourcier, V., 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.24545>
11. Tzartzeva, K., Obi, J., Rich, N. E., et al. *Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis.* Gastroenterology, 2018. **154 (6)**: p. 1706-1718.e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927818/pdf/nihms940431.pdf>
12. Ioannou, G. N., Beste, L. A., Green, P. K., et al. *Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores.* Gastroenterology, 2019. **157 (5)**: p. 1264-1278.e4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851941130X?via%3Dihub>

13. Song, B. G., Sinn, D. H., Chi, S., et al. *Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018. **30** (12): p. 1447-1452.
14. Kanwal, F. Kramer, J. R. Asch, S. M. Cao, Y. Li, L. El-Serag, H. B. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. Hepatology, 2020. 71(1): p. 44-55. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30823?download=true>
15. Raffetti, E. Fattovich, G. Donato, F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Liver Int, 2016. 36(9): p. 1239-51. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.13142?download=true>
16. Papatheodoridis, G. V. Chan, H. L. Hansen, B. E. Janssen, H. L. Lampertico, P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol, 2015. 62(4): p. 956-67. <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/437611/717191/1-s2.0-S0168827815000045-main.pdf>
17. Kanwal, F. Kramer, J. R. Mapakshi, S. Natarajan, Y. Chayanupatkul, M. Richardson, P. A. et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, 2018. 155(6): p. 1828-1837.e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279617/pdf/nihms-1504451.pdf>
18. Simeone, J. C. Bae, J. P. Hoogwerf, B. J. Li, Q. Haupt, A. Ali, A. K. et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. Clin Epidemiol, 2017. 9: p. 679-688. https://www.dovepress.com/front_end/cr_data/cache/pdf/download_1607712668_5fd3bf9ca7fc4/CLEP-144368-natural-history-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease----non_121317.pdf
19. Haradome, H., Grazioli, L., Tinti, R., et al. *Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging.* J Magn Reson Imaging, 2011. **34** (1): p. 69-78. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.22588>
20. Burrel, M., Llovet, J. M., Ayuso, C., 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840380430>
21. Di Martino, M., De Filippis, G., De Santis, A., et al. *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging.* Eur Radiol, 2013. **23** (4): p. 887-96. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-012-2691-z.pdf>
22. Khalili, K., Kim, T. K., Jang, H. J., 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. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827810008147?via%3Dihub>
23. Chan, A. C., Fan, S. T., Poon, R. T., et al. *Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system.* HPB (Oxford), 2013. **15** (6): p. 439-48. [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31417-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31417-9/pdf)
24. Chevret, S., Trinchet, J. C., Mathieu, D., et al. *A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire.* J Hepatol, 1999. **31** (1): p. 133-41. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80173-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80173-1/fulltext)

25. Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., et al. *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. J Clin Oncol, 2015. 33 (6): p. 550-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322258/pdf/zlj550.pdf>
26. Kitai, S., Kudo, M., Minami, Y., 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. <https://www.karger.com/Article/Abstract/173428>
27. Leung, T. W., Tang, A. M., Zee, B., 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.10384>
28. Marrero, J. A., Fontana, R. J., Barrat, A., et al. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort*. Hepatology, 2005. 41 (4): p. 707-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>
29. Pinato, D. J., Sharma, R., Allara, E., et al. *The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2017. 66 (2): p. 338-346. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30535-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30535-9/pdf)
30. Vitale, A., Saracino, E., Boccagni, P., et al. *Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients*. Transplant Proc, 2009. 41 (4): p. 1260-3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134509004850?via%3Dihub>
31. Yau, T., Tang, V. Y., Yao, T. J., et al. *Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2014. 146 (7): p. 1691-700.e3. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00243-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00243-1/pdf)
32. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. 69 (1): p. 182-236. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
33. Huang, X., Lu, S.. *Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. Scand J Gastroenterol, 2017. 52 (2): p. 143-149. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1236396>
34. Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., et al. *Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2018. 67 (1): p. 381-400. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29485>
35. Sneiders, D., Houwen, T., Pengel, L. H. M., et al. *Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation*. Transplantation, 2018. 102 (1): p. 88-96.
36. Degroote, H., Callebaut, E., Iesari, S., et al. *Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. A retrospective, multicentric validation study in Belgium*. Surg Oncol, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630912/>
37. Parikh, N. D., Waljee, A. K., Singal, A. G.. *Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis*. Liver Transpl, 2015. 21 (9): p. 1142-52. <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/113108/lt24169.pdf?sequence=1>
38. Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., et al. *Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol, 2015. 16 (13): p. 1344-54. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515001989?via%3Dihub>

39. Lee, J. H., Lee, J. H., Lim, Y. S., et al. *Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2015. **148** (7): p. 1383-91.e6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515003054?via%3Dihub>
40. Mazzaferro, V., Romito, R., Schiavo, M., et al. *Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis*. *Hepatology*, 2006. **44** (6): p. 1543-54. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.21415>
41. Samuel, M., Chow, P. K., Chan Shih-Yen, E., et al. *Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009. (1): p. Cd001199.
42. Takayama, T., Sekine, T., Makuuchi, M., et al. *Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial*. *Lancet*, 2000. **356** (9232): p. 802-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600026544?via%3Dihub>
43. Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1448947/pdf/20060300s00006p321.pdf>
44. Feng, K., Yan, J., Li, X., et al. *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2012. **57** (4): p. 794-802. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812003613?via%3Dihub>
45. Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., 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.
46. Ng, K. K. C., Chok, K. S. H., Chan, A. C. Y., et al. *Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma*. *Br J Surg*, 2017. **104** (13): p. 1775-1784. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bjs.10677>
47. Yin, L., Li, H., Li, A. J., et al. *Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT*. *J Hepatol*, 2014. **61** (1): p. 82-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814001561?via%3Dihub>
48. Lencioni, R., Llovet, J. M.. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2010. **30** (1): p. 52-60. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1247132.pdf>
49. Di Costanzo, G. G., Tortora, R., D'Adamo, G., et al. *Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015. **30** (3): p. 559-65. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12791>
50. Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., et al. *An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Dig Liver Dis*, 2014. **46** (3): p. 257-63.
51. Peng, Z. W., Zhang, Y. J., Chen, M. S., et al. *Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial*. *J Clin Oncol*, 2013. **31** (4): p. 426-32.
52. Liu, H., Wang, Z. G., Fu, S. Y., et al. *Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria*. *Br J Surg*, 2016. **103** (4): p. 348-56. <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.10061>
53. Endo, K., Kuroda, H., Oikawa, T., et al. *Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular*

carcinoma. Scand J Gastroenterol, 2018. **53** (12): p. 1575-1583.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2018.1548645>

54. Lo, C. M., Ngan, H., Tso, W. K., et al. *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35** (5): p. 1164-71. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2002.33156>

55. Lammer, J., Malagari, K., Vogl, T., 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.

https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer_CardiovascInterventRadiol_2010_V.pdf

56. Golfieri, R., Giampalma, E., Renzulli, M., et al. *Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma*. Br J Cancer, 2014. **111** (2): p. 255-64. <https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/149077/25760/art%20Doxorubicina-Tace%202014.pdf>

57. Abdel-Rahman, O., Elsayed, Z.. *Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **1** (1): p. Cd011313.

58. Yang, J., Wang, J., Zhou, H., et al. *Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial*. Endoscopy, 2018. **50** (8): p. 751-760. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-124870.pdf>

59. Ludwig, J. M., Zhang, D., Xing, M., et al. *Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma*. Eur Radiol, 2017. **27** (5): p. 2031-2041.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-016-4548-3.pdf>

60. Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Inarrairaegui, M., et al. *Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials*. Onco Targets Ther, 2018. **11**: p. 7315-7321.

<https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=45631>

61. Mazzaferro, V. Regalia, E. Doci, R. Andreola, S. Pulvirenti, A. Bozzetti, F. 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.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199603143341104?articleTools=true>

62. Mazzaferro, V. Llovet, J. M. Miceli, R. Bhoori, S. Schiavo, M. Mariani, L. 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.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702845?via%3Dihub>

63. Yao, F. Y. Ferrell, L. Bass, N. M. Watson, J. J. Bacchetti, P. Venook, A. et.al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-403.

64. Facciorusso, A, Tartaglia, N, Villani, R, et al. *Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis..* Am J Transl Res, 2021. **13** (4): p. 2379-2387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017396/>

65. Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., et al. *Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2020. **382** (20): p. 1894-1905.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1915745?articleTools=true>

66. Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z., 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.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702857?via%3Dihub>

67. Kudo, Masatoshi, Finn, Richard S., Qin, Shukui, et al. *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. *The Lancet*, 2018. **391** (10126): p. 1163-1173.

68. Bruix, Jordi, Qin, Shukui, Merle, Philippe, et al. *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet*, 2017. **389** (10064): p. 56-66.

69. Abou-Alfa, G. K., Meyer, T., Cheng, A. L., et al. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2018. **379** (1): p. 54-63.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true>

70. Zhu, A. X., Kang, Y. K., Yen, C. J., et al. *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20** (2): p. 282-296.

71. Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., et al. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359** (4): p. 378-90.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0708857?articleTools=true>

72. Marrero, J. A., Kudo, M., Venook, A. P., et al. *Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study*. *J Hepatol*, 2016. **65** (6): p. 1140-1147.

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30346-4/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30346-4/pdf)

73. Ganten, T. M., Stauber, R. E., Schott, E., et al. *Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study*. *Clin Cancer Res*, 2017. **23** (19): p. 5720-5728. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinres/23/19/5720.full.pdf>

74. Leal, C. R. G., Magalhães, C., Barbosa, D., et al. *Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study*. *Invest New Drugs*, 2018. **36** (5): p. 911-918. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-018-0621-x>

75. Pressiani, T., Boni, C., Rimassa, L., et al. *Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis*. *Ann Oncol*, 2013. **24** (2): p. 406-411. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)36863-2/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36863-2/pdf)

76. Ogasawara, S., Chiba, T., Ooka, Y., et al. *Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors*. *Invest New Drugs*, 2015. **33** (3): p. 729-39. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-015-0237-3>

77. Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., et al. *Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18** (12): p. 1624-1636.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517306836>

78. Chow, P. K. H., Gandhi, M., Tan, S. B., et al. *SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2018. **36** (19): p. 1913-1921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>

79. Lencioni, R., Llovet, J. M., Han, G., et al. *Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial*. *J Hepatol*, 2016. **64** (5): p. 1090-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>

80. Meyer, T., Fox, R., Ma, Y. T., et al. *Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised*

placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. **2 (8)**: p. 565-575. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253\(17\)30156-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253(17)30156-5.pdf)

81. Bruix, J., Qin, S., Merle, P., et al. *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **389 (10064)**: p. 56-66. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324539?via%3Dihub>

82. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*. Version 2.2, 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>

83. Haun, M. W., Estel, S., Rucker, G., et al. *Early palliative care for adults with advanced cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **6**: p. CD011129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603881>

84. Adler, K., Schlieper, D., Kindgen-Milles, D., et al. *[Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]*. *Anaesthesist*, 2017. **66 (9)**: p. 660-666. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589374>

85. Dalgaard, K. M., Bergenholtz, H., Nielsen, M. E., et al. *Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome*. *Palliat Support Care*, 2014. **12 (6)**: p. 495-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621947>

86. Davis, M. P., Temel, J. S., Balboni, T., et al. *A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses*. *Ann Palliat Med*, 2015. **4 (3)**: p. 99-121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807>

87. Hui, D., Kim, Y. J., Park, J. C., et al. *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. *Oncologist*, 2015. **20 (1)**: p. 77-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>

88. Hui, D., Meng, Y. C., Bruera, S., et al. *Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review*. *Oncologist*, 2016. **21 (7)**: p. 895-901. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614>

89. Tassinari, D., Drudi, F., Monterubbianesi, M. C., et al. *Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature*. *Rev Recent Clin Trials*, 2016. **11 (1)**: p. 63-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464077>

90. Gärtner, U., Braun, G. D., Held, K., 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.

91. Atchison, E. A., Gridley, G., Carreon, J. D., et al. *Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes*. *Int J Cancer*, 2011. **128 (3)**: p. 635-43. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25362?download=true>

92. de Valle, M. B., Björnsson, E., Lindkvist, B.. *Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort*. *Liver Int*, 2012. **32 (3)**: p. 441-8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1478-3231.2011.02614.x?download=true>

93. El-Serag, H. B., Engels, E. A., Landgren, O., et al. *Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans*. *Hepatology*, 2009. **49 (1)**: p. 116-23. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22606?download=true>

94. Huang, Y., You, L., Xie, W., et al. *Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8 (59)**: p. 100570-100581. <https://www.oncotarget.com/article/20141/pdf/>

95. Jing, W., Jin, G., Zhou, X., et al. *Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis*. Eur J Cancer Prev, 2012. **21 (1)**: p. 24-31.
96. Palmer, W. C., Patel, T.. *Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2012. **57 (1)**: p. 69-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804834/pdf/nihms363811.pdf>
97. Wongjarupong, N., Assavapongpaiboon, B., Susantitaphong, P., et al. *Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. BMC Gastroenterol, 2017. **17 (1)**: p. 149. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876_2017_Article_696.pdf
98. Park, J. Y., Hong, S. P., Kim, Y. J., et al. *Long-term follow up of gallbladder polyps*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24 (2)**: p. 219-22. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x?download=true>
99. Nagaraja, V., Eslick, G. D.. *Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39 (8)**: p. 745-50. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.12655?download=true>
100. Zhang, H., Zhu, J., Ke, F., et al. *Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 497942. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569758/pdf/BMRI2015-497942.pdf>
101. De Moura, D. T. H., Moura, E. G. H., Bernardo, W. M., et al. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis*. Endosc Ultrasound, 2018. **7 (1)**: p. 10-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838722/pdf/EUS-7-10.pdf>
102. Navaneethan, U., Hasan, M. K., Lourdusamy, V., et al. *Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review*. Gastrointest Endosc, 2015. **82 (4)**: p. 608-14 e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071061>
103. Becker, N. S., Rodriguez, J. A., Barshes, N. R., et al. *Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period*. J Gastrointest Surg, 2008. **12 (1)**: p. 117-22. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-007-0335-4.pdf>
104. Darwish Murad, S., Kim, W. R., Harnois, D. M., et al. *Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers*. Gastroenterology, 2012. **143 (1)**: p. 88-98.e3; quiz e14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846443/pdf/nihms507180.pdf>
105. Mosconi, C, Solaini, L, Vara, G, et al. *Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-a Systemic Review and Meta-Analysis..* Cardiovasc Intervent Radiol, 2021. **44 (5)**: p. 728-738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709272/>
106. Zhen, Y, Liu, B, Chang, Z, et al. *A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma..* Onco Targets Ther, 2019. **12 (0)**: p. 4489-4498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239717/>
107. Primrose, J. N., Fox, R. P., Palmer, D. H., et al. *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2019. **20 (5)**: p. 663-673. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451830915X?via%3Dihub>
108. Markussen, A, Jensen, LH, Diness, LV, et al. *Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine-A Randomized Phase II Trial..* Cancers (Basel), 2020. **12 (7)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698410/>

109. Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., et al. *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362** (14): p. 1273-81.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true>
110. Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., et al. *Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan*. Br J Cancer, 2010. **103** (4): p. 469-74.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939781/pdf/6605779a.pdf>
111. Valle, J. W., Furuse, J., Jitlal, M., et al. *Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials*. Ann Oncol, 2014. **25** (2): p. 391-8.
112. Park, J. O., Oh, D. Y., Hsu, C., et al. *Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review*. Cancer Res Treat, 2015. **47** (3): p. 343-61.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509359/pdf/crt-2014-308.pdf>
113. Abou-Alfa, GK, Sahai, V, Hollebecque, A, et al. *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2020. **21** (5): p. 671-684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
114. Lamarca, A, Palmer, DH, Wasan, HS, et al. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Oncol, 2021. **22** (5): p. 690-701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798493/>