

Leitlinienreport S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 2.0 – Juni 2021

AWMF-Registernummer: 032/053OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	7
2.1.	Adressaten.....	7
2.2.	Zielsetzung	7
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	7
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	8
3.1.	Koordination und Redaktion	8
3.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	8
3.3.	Patientenbeteiligung.....	11
3.4.	Methodische Begleitung	12
4.	Fragestellungen und Gliederung.....	12
5.	Methodisches Vorgehen	16
5.1.	Verwendung von existierenden Leitlinien	16
5.1.1.	Evidenzaufarbeitung der EASL–Leitlinie.....	20
5.2.	Systematische Recherchen.....	31
5.2.1.	Externe Literaturrecherche	31
5.2.2.	Eingeschlossene Studientypen	31
5.3.	Schema der Evidenzklassifikation	32

5.4.	Evidenztabellen	34
5.4.1.	PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom.....	34
5.4.2.	PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen	38
5.5.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	42
5.5.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	42
5.5.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades.....	42
5.5.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	43
6.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	45
6.1.	Bestandsaufnahme	45
6.2.	Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren).....	45
6.3.	1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)	45
6.4.	Bewertung.....	47
6.5.	Telefonkonferenz	48
7.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	49
8.	Reviewverfahren und Verabschiedung	50
9.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung	69
10.	Verbreitung und Implementierung.....	71
11.	Abbildungsverzeichnis	71
12.	Tabellenverzeichnis	71
13.	Anlagen	73
13.1.	Internationale Recherche_QIs_HCCuCCA	73
13.1.1.	Rechercheauftrag	73
13.1.2.	Recherchestrategien	74
13.1.3.	Rechercheergebnisse.....	78
13.2.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen.....	86
14.	Literatur	98

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertreter 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

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie

c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Leitlinienreport 2.0, AWMF Registernummer: 032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

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

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



1.8. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACG	American College of Gastroenterology
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSG	British Society of Gastroenterology
CCA	Cholangiokarzinom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LA	Leitlinienadaptation
LoE	Level of Evidence
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression Free Survival
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Overall Survival
RFA	Radiofrequenzablation
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SR	Systematische Recherche
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

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

2.2. Zielsetzung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierte hepatobiliäre Tumore 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.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf drei Jahre geschätzt. Es sind regelmäßige Aktualisierungen geplant. Eine jährliche Aktualisierung der Leitlinie wird angestrebt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertreter 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

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In [Tabelle 2](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Oldhafer J., Seehofer D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Lang H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Plauth M., Ockenga J. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Meining A.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Sinn M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bitzer M., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)	Pereira P., Mahnken A.(Stellv.), Huppert P. (Stellv.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P., La Fougère Ch. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Schmid I., v. Schweinitz D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Lenz P.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Evert M.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Vorwerk, H., Krug D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler, A., Wildner D. (Stellv.)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZKV)	Tholen, R.
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Vogl, T., Paprotka P., Wacker F., Helmberger T.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Malek N., Galle P., Götz M., Lammert F., Plentz R.
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Nadalin S.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Nguyen H.P.
Deutsche Leberhilfe e. V.	van Thiel I., Kautz A. (Stellv.)
Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Hammes E. bis 10.08.2020 Riemer J. ab 11.08.2020
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Vogel A., Wege H.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	Dombrowski F.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Brunner T., Gkika E. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Tannapfel A., Wittekind Ch. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Stein A.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)	Bechstein W.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Stengel, A., Ringwald J. (Stellv.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Knötgen G., Paradies K. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Ritterbusch U.
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Perisgehl Th.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Medizin in der Onkologie (AG PRIO)	Stoll Ch., Micke O. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO)	Taubert A.

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

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

Tabelle 3: Beteiligte Experten

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

3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel (Deutsche Leberhilfe e.V.), Herr Achim Kautz (Deutsche Leberhilfe e.V.) und Frau Elke Hammes (Lebertransplantierte Deutschland e.V.) waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt. Frau Riemer war die Vertretung von Frau Hammes ab der Videokonsensuskonferenz 08/2020.

3.4. Methodische Begleitung

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

4. Fragestellungen und Gliederung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Als Ausgangspunkt für eine Literaturrecherche erfolgte im Vorfeld eine Gliederung der Leitlinie nach verschiedenen Themenkomplexen. Die Schlüsselfragen wurden im interdisziplinären Konsensus auf dem ersten Arbeitstreffen (Kick-off-Meeting) identifiziert.

Folgende Themenkomplexe wurden im Vorfeld und im Rahmen des ersten Arbeitstreffens festgelegt:

- I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
- II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik
- II.II. Bildgebende Diagnostik (beim hepatozellulären Karzinom)/ Bildgebende und endoskopische Diagnostik (bei den biliären Karzinomen)
- III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
- III.II. Systemtherapie
- IV. Supportivtherapie

Zusätzlich wurde beim ersten Arbeitstreffen festgelegt, auf welcher Grundlage (De-Novo-Recherche, Leitlinienadaptation oder Expertenkonsens) die Schlüsselfragen beantwortet werden sollten. Im Folgenden sind die Schlüsselfragen zu den Themengebieten des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4: Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?	x		
	Welche prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gibt es, um das Risiko der HCC-Entstehung zu reduzieren und bei wem sollen diese durchgeführt werden?	X	X	
	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?	X	X	
II.I.	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?	X	X	
	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und wie muss ein Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?		X	
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?	X		
II.II.	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?	x	X	
	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?	x	X	
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?	x		
	Welches der bestehenden Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?	x		
III.I.	Wann ist eine Operation bei einem Patienten mit HCC indiziert, wie wird diese durchgeführt, wie soll die Nachsorge erfolgen?	X	X	
	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll?			
	<ul style="list-style-type: none"> • Wie ist die Indikationsstellung? • Ist eine neoadjuvante Therapie sinnvoll? Soll ein Downstaging erfolgen? Wie erfolgt die Bridging-Therapie? • Wie erfolgt die Nachsorge? 	X	X	X
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?		X	
	Wann ist eine Radiofrequenzablation sinnvoll? Wie soll diese durchgeführt werden und wie soll die Nachsorge erfolgen?	X	X	
	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?	X	X	X
	Wann ist die transarterielle Radioembolisation (TARE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?	X		X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?	X		

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden?	X	X	
	Welche medikamentösen Tumorthérapien gibt es? Welches ist die first line Therapie, welche weiterführenden Therapien gibt es und wann sind diese indiziert?	X	X	X
	Gibt es spezielle klinische oder molekulare Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität bei den verfügbaren Systemtherapien?	X		
	Wie sollten Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden (Intervalle, RECIST, mRECIST, iRECIST)?	X	X	
IV.	Welchen Einfluss hat die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose des HCCs?	X	X	
	Welchen Einfluss haben patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung, Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen?	X	X	
	Wie soll die Erfassung der Lebensqualität erfolgen?	X	X	
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

Tabelle 5: Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (CCAs, Gallenblasenkarzinome, Papillenkarzinome)?	X	X	X
	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der Entstehung biliärer Karzinome durch Vorsorge bzw. therapeutische Maßnahmen zu reduzieren?	X	X	X
II.I.	Wie müssen biliäre Karzinome typisiert werden? Welches Stagingssystem soll verwendet werden?	X		
	Welche zytologischen und histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines CCA und eines Gallenblasenkarzinoms und wie müssen Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?	X		
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik der biliären Karzinome sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?	X	X	
II.II.	Welche bildgebenden und/oder endoskopischen Untersuchungen müssen zum Staging und zur Diagnose eines biliären Karzinoms durchgeführt werden?			X
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?	X		
III.I.	Welche operativen Therapiemöglichkeiten inklusive der Transplantation gibt es für CCA und Gallenblasenkarzinome?		X	X

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Indikationen gibt es? • Wie erfolgt die Durchführung? 			
	Wann soll eine präoperative biliäre Drainage erfolgen?	X		
	Welche endoskopische oder interventionelle Verfahren zur lokoregionären Therapie gibt es und wann sind diese indiziert, z.B. RFA, Photodynamische Therapie?		X	X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung)?	X		
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= Resektion, Ablation)?	X		
	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden?	X		
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden? Welches sind die Erst- und Zweitlinietherapien? Gibt es klinische oder molekulare Subgruppen?		X	X
	Wie sollen Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden?	X		
IV.	Welchen Einfluss hat die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose der biliären Karzinome?	X	X	
	Wie lässt sich Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung behandeln?	X	X	
	Wie kann Lebensqualität erfasst werden?	X	X	
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Verwendung von existierenden Leitlinien

Im Suchzeitraum vom 01.04.2011 bis 31.12.2018 wurde eine systematische Suche zur Identifikation der Leitlinien zum hepatozellulären Karzinom und der biliären Karzinome durchgeführt. Es wurde MEDLINE, the National Guidelines Clearinghouse und die Guidelines International network library benutzt, um die Leitlinien im Volltext zu suchen. Es wurden nur Leitlinien auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen. Darüber hinaus wurden Leitlinien, die nur auf Expertenmeinung basieren, ausgeschlossen.

Suchstrategie:

Abbildung 1: Suchstrategie beim Hepatozellulären Karzinom

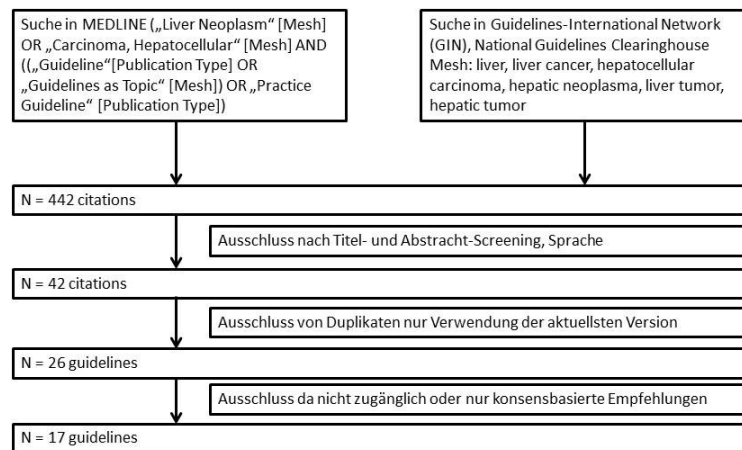
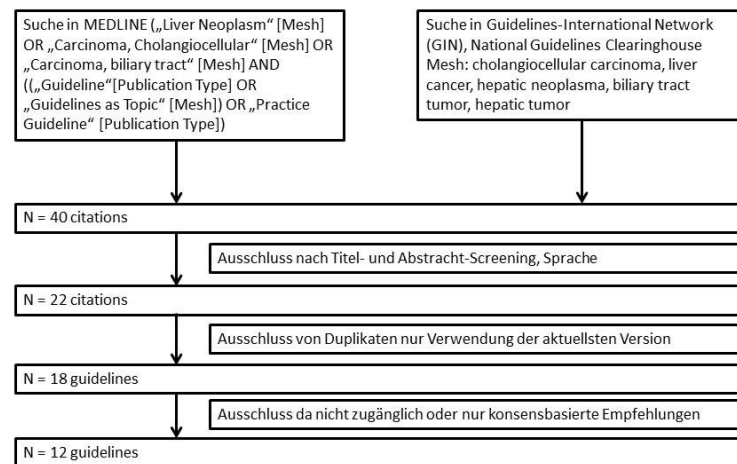


Abbildung 2: Suchstrategie bei den biliären Karzinomen:



Ergebnisse:

Hepatozelluläres Karzinom:

Beim Hepatozellulären Karzinom wurden nach Screening 17 Leitlinien detektiert. Da jedoch die EASL-Leitlinie 2018 eine aktuelle und umfassende Leitlinie ist, die auch der Population und den Ressourcen in Deutschland ähnelt, wurde diese Leitlinie zur Adaptation herangezogen werden.

Zusätzlich wird auf andere S3-Leitlinien in Deutschland verwiesen, die verwandte Themenfelder behandeln. Hierzu zählen:

- S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (DGVS) (Leitlinienadaptation)
- S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion“ (DGVS) (Leitlinienadaptation)
- Leitlinie Palliativmedizin (AWMF, S3-Leitlinie) (Verweis auf Querschnittsleitlinie)

Tabelle 6: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Hepatozellulären Karzinom

Titel	Organisation	Ursprungsland/-region	Jahr
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	EASL	Europa	2018
Adult Primary Liver Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version	NCI		03/2017
Hepatobiliary cancers	NCCN		01/2017
Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	AASLD	Nordamerika	2018

Titel	Organisation	Ursprungsland/-region	Jahr
Appropriateness Criteria Radiologic Management of Hepatic Malignancy	American College of Radiology	Nordamerika	03/2016
Hepatic, Pancreatic and Biliary Tract Surgical Oncology Standards	Cancer Care Ontario	Nordamerika	12/2015
Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan	Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan	Taiwan	2018
Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma	APASL	Asien	2017
JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma	Liver Cancer Study Group of Japan	Japan	2014
Hepatocellular Carcinoma	Alberta Health Services	Nordamerika	2015
EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	EASL, EORTC	Europa	12/2011
KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B	KASL	Korea	2016
EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	EASL	Europa	2017
Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma: Technical Review and Practice Guidelines		Saudi-Arabien	2012
Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy		Niederlande	2014
Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma	LAASL	Lateinamerika	2014
Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma	SEOM	Spanien	2015

Biliäre Karzinome:

Bei den biliären Karzinomen wurde nach dem Screening 12 Leitlinien detektiert, die sich thematisch mit den biliären Karzinomen befassen. Eine umfassende Leitlinie, die

das intrahepatische, periphere, distale Cholangiokarzinom, sowie das Gallenblasenkarzinom behandelt, gibt es nicht. Eine europäische Leitlinie der EASL aus dem Jahr 2014 befasst sich ausschließlich mit dem intrahepatischen Cholangiokarzinom, so dass extrahepatische Cholangiokarzinome und das Gallenblasenkarzinom dabei keine Berücksichtigung fanden.

Eine Leitlinienadaptation erfolgte daher in diesem Bereich nicht.

Tabelle 7: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Cholangiokarzinom

Titel	Organisation	Ursprungsland/-region	Jahr
Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma	EASL	Europa	2014
Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis	European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and EASL	Europa	06/2017
Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma	BSG		2011
Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version	NCI		2002-2019
Hepatic, Pancreatic and Biliary Tract Surgical Oncology Standards[6]	Cancer Care Ontario	Nordamerika	12/2015
Guideline for the Management of the Bile Duct Cancers	Brazilian Gastrointestinal Tumor Group	Brasilien	03/2016
Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition	Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	Japan	2015
Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	ESMO	Europa	2016
Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement.		Nordamerika	2012
Biliary tract cancers: SEOM clinical guidelines	SEOM	Spanien	2015
Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update		Deutschland	2012
ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions.	ACG	Nordamerika	2014

5.1.1. Evidenzaufarbeitung der EASL-Leitlinie

Methodische Bewertung der EASL-Leitlinie

Die methodische Bewertung der EASL-Leitlinie erfolgte mittels Deutschem Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). Die Bewertung erfolgte durch mehrere unabhängige Gutachter.

Tabelle 8: Ergebnis der Bewertung nach DELBI der EASL-Leitlinie

Domäne	1	2	3	4	5	6	7	8
Ergebnis	3,8	2,3	2,6	3,8	3,2	2,3	2,7	1,4

Im Rahmen der Bewertung fällt auf, dass die systematische Recherche durchgeführt, jedoch nicht vollumfänglich dargelegt wurde. Die systematische Recherche wurde daher überprüft und wird im Folgenden dargelegt.

5.1.1.1. Empfehlung 3.8.

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Coffee consumption has been shown to decrease the risk of HCC in patients with chronic liver disease. In these patients, coffee consumption should be encouraged.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

Tabelle 9: PICO-Frage: Kaffeekonsum

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Senkt Kaffeekonsum das Risiko der HCC-Entstehung?	Patienten mit Leberzirrhose/ Lebererkrankung	Kaffee	-	Diagnose HCC Overall survival

Tabelle 10: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Leberzirrhose
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie

Einschlusskriterien	
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2005-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

("coffee"[Mesh] OR caffeine[tiab] OR coffee intake[tiab]) AND (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 171
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 4

Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:293-300.

Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. 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.

Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1498-1508.

Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118-25; quiz e15.

Evidenztabelle:

Die Evidenztabellen befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.1.1.2. Empfehlung 3.15.

Im Rahmen der Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Surveillance should be performed by experienced personnel in all high-risk populations using abdominal ultrasound every six months.

Abweichung von der Originalempfehlung:

In der Originalempfehlung wird eine Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate empfohlen. Dieser Teil wurde übernommen. Zusätzlich wird ein erfahrenes Personal empfohlen. Die Qualifikation der Untersucher wird durch die DEGUM gesichert und beruht auf freiwilliger Basis. Aus Versorgungsgründen kann dieser Wunsch nach einem qualifizierten Untersucher keinen Eingang in die Empfehlung finden. Er wird jedoch im Hintergrundtext erläutert.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:**Tabelle 11: PICO-Frage: Früherkennung beim HCC**

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Welche Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit Leberzirrhose soll zur Früherkennung eines Hepatozellulären Karzinoms durchgeführt werden?	Patienten mit Leberzirrhose	Sonographie CEUS CT MRT	-	Diagnose HCC Overall survival Detektionsrate HCC

Tabelle 12: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Leberzirrhose
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

(("Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonography*[tiab] OR Ultrasound Imaging*[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Ultrasonic Imaging*[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography[tiab] OR Diagnostic Ultrasound*[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic[tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic[tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnos*[tiab] OR ultrasonographic*[tiab] OR CEUS[tiab] OR Contrast-enhanced ultrasound[tiab] OR Contrast-enhanced ultrasonography[tiab]) OR (Magnetic Resonance Imaging[Mesh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR NMR[tiab] OR MR Tomograph*[tiab] OR Tomography, Proton Spin[tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab] OR fMRI[tiab] OR Spin Echo Imaging[tiab]) OR (Tomography, X-Ray Computed[Mesh] OR CT[tiab] OR CT tomograph*[tiab] OR computed tomograph*[tiab] OR X Ray*[tiab] OR Tomodensitometr*[tiab] OR CAT Scan*[tiab] OR Cine-CT[tiab])) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab]))) OR ((Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) NOT (metastasis[tiab] OR metastases[tiab] OR metastic[tiab])) AND ("Mass screening"[Mesh] OR surveillance[tiab] OR screening[tiab] OR ultrasonographic surveillance[tiab])

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 1258
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 3

Pocha, C., et al., Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. 38(3): p. 303-12.

Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004. 130(7): p. 417-22.

Trinchet, J.C., et al., Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*, 2011. 54(6): p. 1987-97.

Evidenztabelle:

Die Evidenztabellen befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.1.1.3. Empfehlung 3.30.

Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Staging systems for clinical decision making in HCC should include tumour burden, liver function and performance status.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

Tabelle 13: PICO-Frage: Staging-Systeme beim HCC

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Welche Parameter soll ein Staging System enthalten?	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom		-	Diagnose HCC Overall survival Detektionsrate HCC

Tabelle 14: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

((Neoplasm Staging[Mesh] OR Staging, Neoplasm[tiab] OR Tumor Staging[tiab] OR Staging, Tumor[tiab] OR Cancer Staging[tiab] OR Staging, Cancer[tiab] OR Liver Cancer Classification[tiab] OR hepatocellular carcinoma classification[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab]))) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR

intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])) OR ((TNM Staging[tiab] OR Staging, TNM[tiab] OR TNM Staging System[tiab] Staging System, TNM[tiab] OR Staging Systems, TNM[tiab] OR System, TNM Staging[tiab] OR Systems, TNM Staging[tiab] OR TNM Staging Systems[tiab] OR TNM Classification[tiab] OR Classification, TNM[tiab] OR Classifications, TNM[tiab] OR TNM Classifications[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])))) OR ((BCLC staging[tiab] OR BCLC staging system[tiab] OR Barcelona Clinic Liver Cancer staging[tiab] OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification[tiab] BCLC prognostic system[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])))) OR ((ALBI score[tiab] OR Albumin-bilirubin score[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])))) OR (((classification[Mesh] OR Staging Score[tiab] OR Staging System*[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])))))

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 9423
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 8
- Ein Titel wurde aufgrund des frühen Erscheinungsjahres von 1999 händisch ergänzt.

Chan, A.C., 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.

Chevret, S., et al., A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol*, 1999. 31(1): p. 133-41.

Johnson, P.J., 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.

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

Leung, T.W., et al., Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*, 2002. 94(6): p. 1760-9.

Marrero, J.A., et al., Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*, 2005. 41(4): p. 707-16.

Pinato, D.J., 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.

Vitale, A., et al., Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc*, 2009. 41(4): p. 1260-3.

Yau, T., 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.

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.1.1.4. **Empfehlung 3.55.**

Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Neoadjuvant or adjuvant therapies are not recommended because they have not been proven to improve the outcome of patients treated with resection. Further clinical trials with new agents are encouraged.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

Tabelle 15: PICO-Frage: Soll eine neoadjuvante/adjuvante Therapie beim HCC erfolgen?

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Sollen neoadjuvante oder adjuvante Therapien erfolgen?	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom	Neoadjuvante Therapie Adjuvante Therapie	-	Overall survival Progression-free survival Quality of life

Tabelle 16: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

(Neoadjuvant therapy[tiab] OR (Neoadjuvant*[tiab] AND therap*[tiab]) OR Adjuvant therapy[tiab] OR (Adjuvant*[tiab] AND therap*[tiab]) OR adjuvant immunotherapy[tiab] OR adoptive immunotherapy[tiab]) OR adjuvant sorafenib[tiab]) OR ((Postsurgical recurrence[tiab] OR recurrence[tiab]) AND (prevention[tiab] OR adjuvant*[tiab])) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 4988
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 5

Bruix, J., et al., Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1344-54.

Lee, J.H., et al., Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2015. 148(7): p. 1383-91.e6.

Mazzaferro, V., et al., Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*, 2006. 44(6): p. 1543-54.

Samuel, M., et al., Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. Cd001199.

Takayama, T., et al., Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*, 2000. 356(9232): p. 802-7.

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.1.1.5. Empfehlung 3.56.

Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Follow-up after resection with curative intent is recommended because of high rates of treatable recurrence. Follow-up intervals are not clearly defined. In the first year, 3-4 month intervals are practical.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

Tabelle 17: PICO-Frage: Nachsorge beim HCC

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Soll nach einer Leberresektion eine Nachsorge erfolgen	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom und kurativem Konzept	Nachsorge	-	Overall survival Detektionsrate HCC

Tabelle 18: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Hepatozellulären Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2005-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung

- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

("randomized controlled trial"[pt] OR (randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) AND (Radiofrequency Ablation[Mesh] OR RFA[tiab] OR Ablation, Radiofrequency[tiab] OR Radio Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio Frequency[tiab] OR Radio-Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio-Frequency[tiab] OR Ablation Techniques[Mesh] OR ablation[tiab] OR Surgical Procedures, Operative[Mesh] OR surgery[tiab] OR resection[tiab] OR hepatectomy[tiab]) AND (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab])))

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 480
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 5
- Händisch hinzugefügt wurde ein weiteres Paper (Lencioni), jedoch ohne Evidenztabelle, da es sich um keine Studie handelt

Chen, M.S., et al., A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2006. 243(3): p. 321-8.

Feng, K., et al., A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012. 57(4): p. 794-802.

Huang, J., et al., A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*, 2010. 252(6): p. 903-12.

Ng, K.K.C., 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.

Yin, L., 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.

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

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.1.1.6. Empfehlung 3.58.

Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Thermal ablation with radiofrequency is the standard of care for patients with BCLC 0 and A tumours not suitable for surgery.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

Tabelle 19: PICO-Frage: Wann soll eine RFA erfolgen?

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Wann soll eine Ablation durchgeführt werden	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom	Ablation	Operation	Overall survival Progressionfree survival Quality of Life

Tabelle 20: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000-31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

(Radiofrequency Ablation[Mesh] OR RFA[tiab] OR Ablation, Radiofrequency[tiab] OR Radio Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio Frequency[tiab] OR Radio-Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio-Frequency[tiab]) OR (Ablation Techniques[Mesh] OR ablation[tiab] OR HIFU[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

AND (BCLC staging A[tiab] OR BCLC A OR Barcelona Clinic Liver Cancer A OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification A OR BCLC staging 0[tiab] OR BCLC 0 OR Barcelona Clinic Liver Cancer 0 OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification 0)

- Treffer nach systematischer Recherche: N = 288
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: N = 2

Di Costanzo, G.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.

Cucchetti, A., et al., An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 2014. 46(3): p. 257-63.

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.2. Systematische Recherchen

5.2.1. Externe Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde durch die Firma Clinical Guideline Service (Dr. S. Steubesand, Dr. P. Freudenberg) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in ein Online-Portal eingespeist und die Literatur wurde den Mandatsträgern zugänglich gemacht. Die gefundene und gescreente Literatur wurde identifiziert, bewertet und Mitgliedern der Leitliniengruppe als Grundlage für die Formulierungen von Empfehlungen zur Verfügung gestellt. Die spezifischen Suchstrategien erfolgten themenbezogen und wurden zusammen mit dem Recherchezeitraum den Evidenztabellen zu den einzelnen Themen vorangestellt. Das ausführliche Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service.

5.2.2. Eingeschlossene Studientypen

Zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen wurden grundsätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien oder systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht. Die Endpunkte unterschieden sich je nach Fragestellung und sind den einzelnen PICO-Fragen beigefügt. Wenn orientierende Vorrecherchen ergaben, dass bei den einzelnen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren keine oder nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zu der fokussierten Fragestellung vorlagen, wurde im nächsten Schritt nach prospektiven Kohortenstudien gesucht. Auch retrospektive Kohortenstudien wurden in Einzelfällen miteinbezogen. Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt.

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabellen fand zwischen Oktober 2018 und Dezember 2019 statt. Die in den Recherchen identifizierte Literatur wurde durch die Firma UserGroup, Herrn Prof. M. Bitzer (Koordinator), sowie Fr. S. Voesch einem Abstractscreening unterzogen. Die ausgewählten Publikationen wurden im Volltext angefordert und nach erneuter Sichtung und Kommentierung eingeschlossen. Die für Statements und Empfehlungen verwendeten Studien wurden in

Evidenztabellen extrahiert. Die formal methodische Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (LoE) 2011. Das detaillierte Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service.

5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Tabelle 21: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)[1]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität ^{1**}	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ²	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{3**}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . Oder N-von-1 Studie mit zur Fragestellung passenden	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen		

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
	Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten		Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

* 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)

In der vorherigen Leitlinie von 2013 wurde mit dem Modell Oxford 2009 zur Evidenzsicherung gearbeitet. Es erfolgte daher bei den nach wie vor relevanten Studien eine Übertragung in das Modell nach Oxford 2011.

5.4. Evidenztabelle

Im Folgenden werden jeweils die PICO-Fragen zu den einzelnen Themenkomplexen dargestellt. Da die Literaturrecherche durch Clinical Guideline Service durchgeführt wurde, sind die Evidenztabelle in einem separaten Methodenteil veröffentlicht.

5.4.1. PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

Tabelle 22: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.04.2011 - 31.12.2018*
*In der alten Leitlinie sind im Bereich Prävention im Leitlinienreport Studien bis 31.03.2011 eingeschlossen.	

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

5.4.1.1. PICO-Frage zum Themenkomplex der Neoadjuvanten Therapien vor Transplantation

Tabelle 23: PICO-Frage HCC 13 (1)

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Haben Patienten mit HCC outside Milano und mit einer neoadjuvanten Therapie zum Downstaging ein schlechteres Outcome als Patienten inside Milano?	Patienten mit Lebertransplantation und HCC (inside und outside milan-Kriterien)	Neoadjuvante Therapie zum Downstaging	Keine neoadjuvante Therapie (inside milano)	Overall survival Progression free survival nach Transplantation Adverse Events Quality of Life

Ergänzend zur ersten Suche durch die Firma Clinical Guideline Service wurde eine zweite Suche zu einem späteren Zeitpunkt durch das Koordinatorenteam gemeinsam mit der Arbeitsgruppe durchgeführt, um neue Studien ebenfalls zu detektieren. Den Suchstring der ersten Suche finden Sie im Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service. Das Vorgehen bei der zweiten Suche wird im Folgenden dargelegt.

Tabelle 24: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	1. Suche: 01.04.2011 - 31.12.2018 2. Suche: 01.01.2015 - 01.06.2020

Allgemeine Ausschlusskriterien:

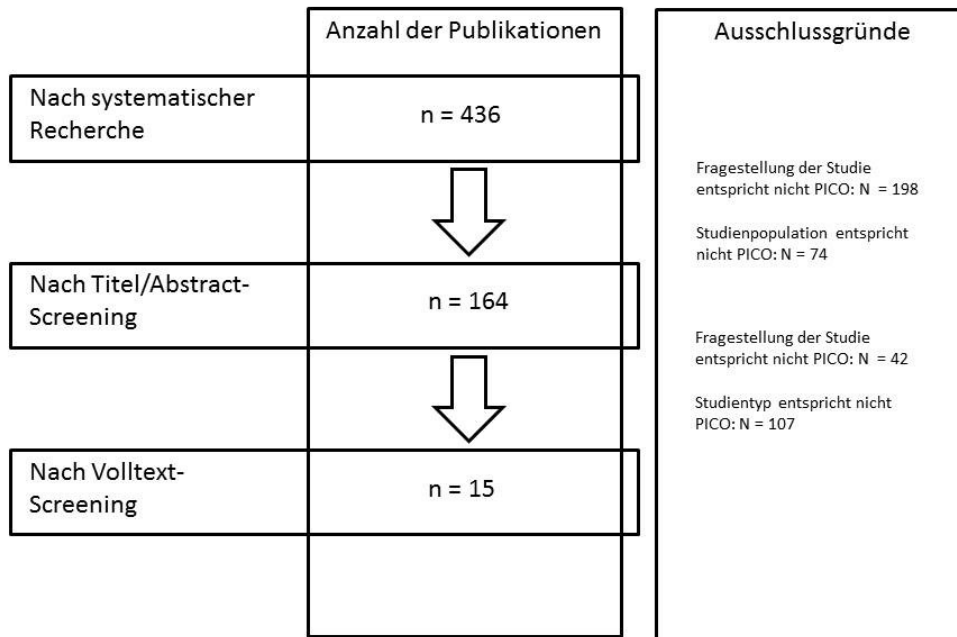
- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche der zweiten Suche:

(Neoadjuvant Therapy[Mesh] OR neoadjuvant*[tiab] OR neo-adjuvant*[tiab]) OR (downstaging[tiab] or down-staging[tiab]) OR (pretransplant* therapy[tiab] OR pretransplant locoregional therapy[tiab]) OR (beyond milan criteria[tiab] OR beyond conventional criteria[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab]))) OR ((Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])) AND (("Transplantation, Homologous"[Mesh] OR transplant*[tiab] OR graft*[tiab] OR allograft*[tiab] OR homograft*[tiab]) AND (liver[tiab] OR Hepatic[tiab]))))

Das Vorgehen beim Screening ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Die Erstellung der Evidenztabelle aus dieser Recherche erfolgte durch Firma Clinical Guideline Service und ist im Methodenreport Anhang B Evidenztabelle zu finden.

Abbildung 3: Suchstrategie beim Thema Downstaging



5.4.1.2. PICO-Frage zum Themenkomplex der Bridging-Therapien vor Transplantation

Tabelle 25: PICO-Frage HCC 13 (2)

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit HCC inside Milano von Bridging-Therapien?	Patienten mit Lebertransplantation und HCC (inside und outside milan-Kriterien)	Bridging-Therapie (RFA, TACE, Mikrowellenablation)	Andere Bridging-Verfahren oder keine Verfahren	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of Life

5.4.1.3. PICO-Frage zum Themenkomplex der TARE beim Hepatozellulären Karzinom

Tabelle 26: PICO-Frage HCC 17

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit einem auf die Leber beschränkten lokal fortgeschrittenen Tumor von einer TARE?	Patienten mit einem auf die Leber beschränktes HCC, lokal fortgeschritten	TARE	Systemtherapie TACE Keine Therapie	Overall survival Progression free survival Time to Progression Adverse Events Quality of life

5.4.1.4. PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie beim Hepatozellulären Karzinom

Tabelle 27: PICO-Frage HCC 20

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittene m HCC?	Patienten mit fortgeschrittene m HCC	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Ramucirumab PD1-Inhibitoren CTLA4-Inhibitoren	Keine Therapie oder gegen Sorafenib/ andere Therapien	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of life Time to Progression

5.4.2. PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

Tabelle 28: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom oder mit V.a. cholangiozelluläres Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2008 - 31.12.2018

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

5.4.2.1. PICO-Frage zum Themenkomplex der Vorerkrankungen der biliären Karzinome

Tabelle 29: PICO-Frage CCA 1 (1)

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (Gallenblasenkarzinom oder CCA)?	<p><u>Cholangiozelluläres Karzinom:</u></p> <p>Hepatitis, PSC, HCV, HBV, Zirrhose, Diabetes, Adipositas, NAFLD, Alkohol- und Tabak-Abusus</p> <p><u>Gallenblasenkarzinom:</u></p> <p>Cholelithiasis, anatomische Anomalien der extrahepatischen Gallenwege, Gallenblasenpolypen/Adenomatose der Gallenblase, chronische Typhusinfektion, PSC und CED</p>	-	-	Diagnose eines Cholangiozellulären Karzinoms oder eines Gallenblasenkarzinoms

5.4.2.2. PICO-Frage zum Themenkomplex der Diagnostik bei den biliären Karzinomen

Tabelle 30: PICO-Frage CCA 7 (1)

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Welche Untersuchungsmethoden geben Auskunft über die maximale Ausbreitung des Tumors?	Patienten mit V.a. Cholangiozellulärem Karzinom oder mit histologisch nachgewiesenem Cholangiozellulärem Karzinom	CT MRT Endosonographie Cholangioskopie Sonographie ERCP	CT MRT Endosonographie Cholangioskopie Sonographie ERCP	Maximale Ausdehnung des Tumors Vergleich zum OP-Präparat bei OP Vergleich zwischen mindestens 2 bildgebenden Methoden

Tabelle 31: PICO-Frage CCA 7 (2)

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Mit welchem Verfahren lässt sich die Diagnose eines CCA histologisch sichern	Patienten mit V.a. Cholangiozellulärem Karzinom oder mit histologisch nachgewiesenem Cholangiozellulärem Karzinom	ERCP (Bürste, Biopsie) Cholangioendoskopie (Biopsie) Perkutane Punktion Endosono	ERCP (Bürste, Biopsie) Cholangioendoskopie (Biopsie) Perkutane Punktion Endosono	Op-Präparat Verlauf (6-12 Monate)

5.4.2.3. PICO-Frage zum Themenkomplex der Operation und Transplantation bei den biliären Karzinomen

Tabelle 32: PICO-Frage CCA 9

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit einem lokal begrenzten Cholangiozellulären Karzinom von	Patienten mit lokal beschränktem Cholangiozellulären Karzinom	Operation Transplantation	Operation Transplantation Lokalablative Verfahren	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of Life

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
einer Operation oder Transplantation?				

5.4.2.4. PICO-Frage zum Themenkomplex der lokoregionären Therapieverfahren bei den biliären Karzinomen

Tabelle 33: PICO-Frage CCA 11

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit nicht-operablen Cholangiozellulärem Karzinom von lokoregionären Verfahren?	Patienten mit Cholangiozellulärem Karzinom	RFA TACE TARE Endoskopische Photodynamische Therapie Endoskopische RFA	Systemtherapie oder keine Therapie Nur Stent +/- Systemtherapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of Life

5.4.2.5. PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie bei den biliären Karzinomen

Tabelle 34: PICO-Frage CCA 15

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem biliären Karzinom?	Intrahepatisches CCA Perihiläres CCA Distales CCA Gallenblasenkarzinom	Gemcitabin Cisplatin 5-FU/Capecitabin Oxaliplatin Irinotecan FGFR-Inhibitoren	Keine Therapie, andere Systemtherapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Time to Progression Quality of Life

5.4.2.6. PICO-Frage zum Themenkomplex der Früherkennung beim hepatozellulären Karzinom und dem intrahepatischen Cholangiokarzinom

Tabelle 35: PICO-Frage HCC/iCCA

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Ist es möglich durch nicht-invasive Verfahren zur Beurteilung der Leberfibrose/Steatose das HCC/iCCA-Risiko besser als bisher einzuschätzen?	Patienten mit chronischer Lebererkrankung	FIB4 NAFLD Fibrosis-Score ELF Fibrotest BARD Score Fibroscan ARFI	Keine Verwendung eines nicht-invasiven Verfahrens zur Beurteilung der Leberfibrose/Steatose	Diagnose eines HCC oder iCCA

Hier wurde ein anderer Suchzeitraum verwendet: 01.04.2014-31.12.2018

5.5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.5.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht gemäß dem AWMF Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 3, S.8) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 37 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements 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 36), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 36: verwendete Empfehlungsgrade

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

5.5.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe 5.5.3), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz** der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

5.5.3. **Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz**

Zunächst erfolgte die Erstellung von Vorschlägen für die Empfehlungen durch die jeweiligen Arbeitsgruppen. Anschließend wurden die Empfehlungen zunächst im Rahmen von Vorabstimmungen angelehnt an das DELPHI-Verfahren abgestimmt (Formblatt: stimme zu, stimme nicht zu und habe einen Alternativvorschlag), Empfehlungen, die eine Zustimmung > 95% erhalten haben und keine relevanten Kommentare, wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse der Vorabstimmung auf der Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation am 06./07.02.2020 konsentiert. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Reihendiskussion, Abstimmung der Empfehlung und geg. Alternativvorschlägen, bei nicht Erreichen eines Konsenses erneute Diskussion. Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens gefunden werden.

Da zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz noch nicht alle Empfehlungen vorhanden waren, wurden diese nach der Konsensuskonferenz fertig gestellt und erneut als Vorabstimmungen angelehnt an das DELPHI-Verfahren der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Zur Diskussion der Ergebnisse aus dem DELPHI-Verfahren und Konsultation erfolgte eine Videokonsensuskonferenz am 17.08.2020, ebenfalls mit neutraler Moderation. Hier wurden erneut Empfehlungen, die sich als unkritisch erwiesen hatten (keine Kommentare, Zustimmung $\geq 97\%$), nicht erneut diskutiert, sondern als konsentiert betrachtet. Auch im Rahmen der Videokonsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens gefunden werden.

Bei allen Konsensverfahren (Vorabstimmungen, Konsensuskonferenz, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75% der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

Tabelle 37: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [3].

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit von September 2010 bis September 2020. Durch die Erweiterung der überarbeiteten Leitlinie auf biliäre Karzinome wurde nicht - wie sonst üblich - das Ende des Suchzeitraums der 2013 erschienenen Vorgängerversion der Leitlinie als Beginn des Suchzeitraums gewählt. Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und sind in der Anlage (s. [13.1](#), [S.73](#)) unter Punkt 2 (Recherchestrategien) dargelegt.

Die Recherche führte zu einer Reihe von internationalen Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (s. [13.1](#), [S.73](#)).

6.2. Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe [6.3](#)) aus den im Update der Leitlinie neu hinzugekommenen starken Empfehlungen (n= 59) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Zudem wurden die den bestehenden Qualitätsindikatoren zugrunde liegenden Empfehlungen auf Änderungen geprüft. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die 1. Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems,

der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms (OL) bestand, fand am 10.11.2020 COVID-bedingt online und nicht als Anwesenheitssitzung statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Zu den bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurden den Teilnehmenden die Ergebnisse aus dem Jahresbericht der Leberkrebszentren vorgestellt. Auf Basis dieser Informationen aus der klinischen Versorgung und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe entschieden, ob der Qualitätsindikator bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Diskussion und Bewertung der bisherigen 7 Qualitätsindikatoren (2013):

- Der bisherige QI 3 (Ausbreitungsdiagnostik bei HCC) wurde gestrichen, da die zugrunde liegende Empfehlung aus der überarbeiteten Leitlinie gestrichen wurde.
- Der bisherige QI 5 (Nachsorge nach kurativem Verfahren) wurde gestrichen, da die zugrunde liegenden Empfehlungen der überarbeiteten Leitlinie gestrichen wurden bzw. die neu aufgenommenen Empfehlungen zu diesem Thema als nicht umsetzbar bewertet wurden. Der QI war auch bisher kein Teil des Kennzahlenbogens der zertifizierten Leberkrebszentren.
- Die QI 1, 2, 4 und 7 wurden belassen bzw. redaktionell angepasst, um einheitliche Formulierungen im Vergleich zu QI anderer onkologischer S3-Leitlinien zu gewährleisten.
- Der QI 6 (CT/MRT nach TACE) wurde aufgrund gestrichener, in der Empfehlungsstärke zurückgestufter bzw. neuer Empfehlungen modifiziert. Ergebnisse aus den Leberkrebszentren zu diesem QI liegen vor und zeigen noch Verbesserungspotenzial.

Darüber hinaus wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

Tabelle 38: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Auf Basis der neuen starken Empfehlungen der Leitlinie wurden drei neue QI definiert, wobei zwei (QI 8 und 9) das bestehende Set ergänzen und ein QI (Typisierung nach WHO-Klassifikation) lediglich für das CCA neu formuliert wurde und mit dem bestehenden analogen QI 1 für das HCC zusammengefasst wird.

Die Diskussion der Empfehlungen und der internationalen QI-Recherche ergab weitere Punkte, die in der nächsten Zertifizierungskommission der Viszeralonkologischen Krebszentren besprochen werden, um ggf. in den Erhebungsbogen der Zentren aufgenommen zu werden:

- Bridging
- Empfehlung 3.1.12: „Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ-intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.“
- Regelmäßige Nachsorge nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose (Empfehlung 3.4.24)
- Verlaufskontrolle nach lokaler Therapie: Empfehlung 3.4.36 („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.“) und 3.4.37 („Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.“)

Die Diskussion von Outcome-Parametern für die chirurgische Therapie ist nach Auffassung der AG QI wichtig, steht aber für das QI-Set nicht im Vordergrund, u.a. weil diesbezügliche Ergebnisse sowohl über das Transplantationsregister als auch die zertifizierten Zentren erhoben werden.

6.4. Bewertung

Die potentiellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wird ein Qualitätsindikator, wenn mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 39: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	
1.	Z		
	N		
<p>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 09/2020): [dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</p> <p>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein</p> <p>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein</p>			

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung		
Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?				
			Nein	Ja
1.	Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.			
2.	Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.			
3.	Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.			
4.	Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?			
5.	Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand			

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 26.11.2020 eine 2. moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 7 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

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 Darlegung zu Interessen (Zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome>) aufgeführt.

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

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte angegeben. Unmittelbar vor den beiden Konsensuskonferenzen erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenkonflikte werden im Kapitel [13.2](#) aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es wurde bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5.000 € / Jahr und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Im Hinblick auf die AG-Leiter wurde darauf geachtet, dass einem Mitglied der Steuergruppe mit einem moderateren Interessenkonflikt ein weiteres Mitglied der Steuergruppe mit keinem oder lediglich geringem Interessenkonflikt zur Seite gestellt wurde.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese sind 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.

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, konsentiert und umgesetzt.

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.

8. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL Office und die AWMF. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren eingeleitet und die formale Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die Langversion und der Leitlinienreport wurden zu diesem Zweck für 6 Wochen (vom 01.02.2021-15.03.2021) online auf den Websites des OL, der AWMF sowie der DGVS eingestellt und konnten unter Verwendung eines Kommentierungsbogens kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 18 Kommentare von 9 Personen oder Organisationen ein. Davon bezogen sich 7 Kommentare zu den Empfehlungen und 11 Kommentare zu den Hintergrundtexten. Es sind keine Kommentare zum Leitlinienreport eingegangen. Die Kommentare wurden zunächst von den Koordinatoren gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und im Umlaufverfahren konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können folgender Tabelle entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 40 Kommentare zu Empfehlungen und Statements

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti- erte Entschei- dung	Begründung der Entscheidung
1		3.4.2.2. S.75	<p>3.61. Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>LoE 2, EG A</p> <p>Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.</p> <p>Primärrecherche: Lo 2002, Lammer 2010</p>	Primärrecherche: Lo 2002, Llovet 2002	Die angegebene Literaturstelle Lammer 2010 ist nicht geeignet die Evidenz zu belegen. Diese Studie war ein Methodenvergleich cTACE vs. DEB TACE ohne Evaluierung von Überlebensdaten. An dieser Stelle muss Llovet 2002 zitiert werden (<i>Llovet JM, Real MI, Montana X et al.: Arterial embolisation and chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734-39</i>)	Umsetzung des Kommentars. Llovet 2002 ist in der alten Leitlinie bereits bewertet worden. Eine Änderung des LoE erfolgt nicht.	Zustimmung	Zusätzliche Evidenz wurde eingearbeitet.
2	7	4.14/S. 123	<p>Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors</p>	<p>Redaktionelle Verständnisfrage: "mindestens" oder "zumindest" ?</p> <p>"zumindest ein dynamisches kontrastverstärktes MRT" = mindestens ein solches MRT und</p>	Semantisch/redaktionell, keine Literatur nötig	Keine Änderung.	Zustimmung	Kein Änderungsbedarf, da ausreichende Verständlichkeit gegeben.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
			s inklusi ve Gefäße nvasio n soll, wenn eine kurativ e Behan dlungs option besteh t, minde stens ein dynam isches kontra stverst ärktes MRT inges etzt werde n.	ggf. noch andere, weitere Bildgebungen. So verstehe ich das. "mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT" = vielleicht ein, ggf. auch zwei, drei oder vier dynamische kontrastverstärkte MRTs.				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti- erte Entschei- dung	Begründung der Entscheidung
3	8	Kapitel 3.1. S. 33	3.3. Konsensbasierte Empfehlung Patienten mit chronischer HCV- Infektion oder nicht- alkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diese Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Patienten mit chronischer HCV- Infektion oder nicht- alkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.		Keine Änderung der abgestimmten Empfehlung.	Zustimm- ung	Keine Änderung der abgestimmten Empfehlung bzw. Abschwächun- g der Empfehlung.
3	8	Kapitel 3.1.	Zusätzliche Empfehlung für die Früherkennung	Patienten mit nicht- alkoholischer Steatohepatitis kann bei Vorliegen mehrere Risiko- Allele im PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 und HSD17B13 Gen eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Genvarianten im PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K und MBOAT7 Gen rs641738 erhöhen das Risiko für die HCC Entwicklung bei Patienten mit NASH, wohingegen eine Variante im HSD17B13 Gen rs72613567 das Risiko reduziert. Addition der Risiko- Allele im PNPLA3, TM6SF2 und HSD17B13 Gen ergaben beim Vorliegen von 4 Risiko-Allelen	Im Hintergrundtext kann auf die Genvarianten eingegangen werden. Letztlich wurde jedoch schon für alle Patienten mit einer NASH eine Früherkennung angeboten, daher bringt dies hier keine Änderung der Empfehlung. Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass sonst alle Patienten mit einer	Im Hintergr- undtext erwähne- n, keine zusätzlic- he Empfehlung	Übernahme im Hintergrundte- xt. Evaluation ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll beim Update.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
					<p>ein 3,3-fach erhöhtes und beim Vorliegen von 5-6 Risiko-Allelen ein 29-fach erhöhtes HCC Risiko in der Bevölkerung (über 100.000 Personen aus Copenhagen, über 300.000 Personen aus der UK Biobank) (Gellert-Kristensen et al., Hepatology 2020, 72:845-856). Eine ähnliche Studie verwendete eine Wichtung des Risikos der verschiedenen Genvarianten im PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 und HSD17B13 Gen (polygenic risk score = PRS) und fand eine OR für die HCC Entwicklung bei NAFLD. Auch in der UK Biobank Kohorte war ein erhöhter PRS mit einem erhöhten HCC Risiko assoziiert (Bianco et al., J Hepatol 2021; in press; doi:10.1016/j.jhep.2020.11.024). Die Daten suggerieren einen kausalen Zusammenhang zwischen hepatischer Fettakkumulation und Hepatocarcinogenese, wobei ein Teil des Risikos,</p>	NASH zusätzlich eine Genanalyse erhalten müssten.		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti- erte Entschei- dung	Begründung der Entscheidung
					durch die ebenfalls durch die genetischen Risikofaktoren beeinflusste fortgeschrittene Fibrose vermittelt wird.			
4	8	Kapitel 3.1.	Zusätzliche Empfehlung für die Früherkennung	Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (AIP) haben auch ohne Leberzirrhose ein erhöhtes HCC Risiko, daher kann diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Daten aus dem Schwedischen Porphyrie-Register fanden bei den über 50-Jährigen eine jährliche HCC Inzidenz von 1,7%). Die Hazard Ratio für die Entwicklung eines HCCs war bis zu 38-fach erhöht. Daher sollte diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden (Lissing, M. et al., AS-086, EASL 2020).	In den Hintergrundtext aufnehmen. Beim Update erneute Diskussion ob zusätzliche Empfehlung bei insgesamt seltener Erkrankung.	Zustimmung	Übernahme im Hintergrundtext. Evaluation ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll beim Update.
5	8	Kapitel 3.1.	zusätzlich	Bei Patienten mit HCC, v.a. im jungen Erwachsenenalter, sollte das Vorliegen von abortiven Verlaufsformen der Glykogenspeicherkrankheit (glycogen storage disease (GSD)), M. Gaucher (Gaucher disease, GD) und	Beim Vorliegen einer Glykogenspeicherkrankheit (glycogen storage disease (GSD)), insbesondere Typ Ia und Ib, muss in bis zu 40 % der Fälle mit dem Auftreten von Adenomen gerechnet werden. Von diesen wiederum entarten etwa 1/3 zum HCC. Patienten mit GSD und hepatischen Adenomen müssen daher regelmäßig	Aufnahme in den Hintergrundtext.	Zustimmung	Übernahme im Hintergrundtext. Evaluation ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll beim Update.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
				<p>Tyrosinämie (HT) abgeklärt werden.</p> <p>Bei Vorliegen von abortiven Verlaufsformen der GSD, der GD oder HT besteht ein erhöhtes HCC Risiko, daher sollte diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.</p>	<p>überwacht werden. Patienten mit M. Gaucher („Gaucher disease“, GD) haben ein über 100-fach erhöhtes Risiko, auch ohne Zirrhose ein HCC zu entwickeln. Daher müssen Patienten mit GD, auch ohne Zirrhose, im Hinblick auf ein HCC intensiv gescreent und überwacht werden. Die gilt auch für Patienten, die schon seit Jahrzehnten mit der Enzyersatztherapie (Imiglucerase/Velaglucerase) oder Substrat-reduktionstherapie (Eliglustat) behandelt werden.</p> <p>Die Tyrosinämie Typ I (HT I) ist inzwischen in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Unbehandelt ist sie der häufigste Grund für das HCC beim Kind. Seit Einführung der Therapie mit Nitisinon hat sich die Prognose der behandelten Kinder so massiv verbessert, dass die Patienten i. d. R. das Erwachsenenalter erreichen.</p>			

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti- erte Entschei- dung	Begründung der Entscheidung
					Das Risiko für das HCC ist vermutlich lebenslang erhöht, sodass jeder Patient mit HT I intensiv überwacht werden sollte.			
6	8	Kapitel 3.2. S. 42	3.18. Konsensbasierte Empfehlung In der palliativen Situation und bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen in der kurativen Situation sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden	Außerhalb von klinischen Studien oder wissenschaftlichen Registern und Biobanken sollte nur bei unklarem Kontrastmittelverhal- ten in zwei unabhängigen Bildgebungen ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.	Grundsätzlich ist es sehr zu begrüßen, dass mehr Biopsien generiert werden, um sie im Rahmen strukturierter wissenschaftlicher Projekte und Registern auszuwerten. Die wissenschaftliche Auswertung einer Biopsie muss aber aktuell Voraussetzung für eine Biopsie bei ansonsten eindeutiger nicht-invasiver Diagnostik sein. Die Feinnadelpunktion einer Leberläsion ist ein invasives und damit potentiell komplikatives Verfahren. Besonders bei fortgeschrittenen Zirrhose (z.B. palliative Therapieentscheidung bei CHIL D B7) kann das Risiko noch stärker erhöht sein. Punktionsbedingte Blutungen treten insgesamt in ca. jedem	Geringe, nicht behandlungsbedürftige Blutungen treten in etwa 3-4% der Fälle auf während transfusionsbedürftige Blutungen selten sind (0,5 %) (Rockey, D.C., et al., <i>Liver biopsy</i> . Hepatology, 2009.) Die Biopsie in der palliativen Situation soll zur Eindeutigkeit der Diagnose (ggf. Mischtumoren) beitragen. In der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten. Hier haben eine bewusste Abwägung und Abstimmung im Gremium stattgefunden.	Zustimmung	Es werden keine zusätzlichen Daten geliefert, sodass keine Neubewertung der Daten erfolgt.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti- erte Entschei- dung	Begründung der Entscheidung
					200sten Fall auf (Hepatology, 2009. 49(3): p. 1017-44.). Darüber hinaus entstehen für Patienten in einer palliativen Situation vermeidbare und potentiell belastende Krankenhausliegezeiten. Aus der Biopsie muss entweder ein wissenschaftlicher Mehrwert (Register, Biobanken) oder ein Mehrwert für den Patienten sichergestellt sein, um eine Biopsie trotz ansonsten eindeutiger Bildgebung zu rechtfertigen. Vor so einer generellen Empfehlung muss sichergestellt sein, dass nicht biopsiert wird, ohne dass eine klinische Entscheidung davon abhängt, und die Probe dann in den Archiven verschwindet, dies ist in der breiten Versorgung bisher nicht gegeben.			
7	8	Kapitel 3.5.2. S. 94	3.81. Evidenzbasierte Empfehlung LoE 2, EG 0 Für einzelne HCC-	Für einzelne HCC- Patienten im Child- Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder	Die Gabe einer Systemtherapie bei Patienten mit schlechter Leberfunktion ist grundsätzlich problematisch. Vorliegende randomisierte Phase-III Studien	Da für die anderen Substanzen keine Daten vorliegen, kann hierzu auch keine evidenzbasierte Empfehlung erfolgen. Daher	Zustimmung	Da bisher nur Daten für Sorafenib vorliegen, kann auch nur

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
			<p>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> <p>Primärrecherche: Marrero 2016, Ganten 2017, Leal 2018, P</p>	<p>einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie angeboten werden.</p>	<p>zur Systemtherapie des HCC haben über alle Linien hinweg Patienten mit einer Leberfunktion schlechter als Child-Pugh A (Punktwert > 6) ausgeschlossen. Es liegen somit weder für Sorafenib noch für andere Substanzen Daten vor, die eine Empfehlung zu einer Therapie bzw. eine Priorisierung der einen oder anderen Substanz zulassen.</p> <p>Die Leitlinie stützt sich in Ihrer Empfehlung zugunsten von Sorafenib bei Patienten mit Child-Pugh B(7-8) auf Registerstudien, die für Sorafenib- nicht aber für andere Substanzen vorliegen (J Hepatol, 2016. 65(6): p. 1140-1147; Clin Cancer Res, 2017. 23(19): p. 5720-5728). Darüber hinaus werden prospektive Studien angeführt (Invest New Drugs, 2018. 36(5): p. 911-918; Ann Oncol, 2013. 24(2): p. 406- 411; Invest New Drugs, 2015. 33(3):</p>	<p>erfolgte im Gremium die Entscheidung zur Empfehlung von Sorafenib, da hier wenigsten Daten für Child-Pugh B vorliegen, während bei anderen Substanzen keine Patienten im Stadium Child-Pugh A eingeschlossen wurden.</p>		<p>diese Substanz empfohlen werden.</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
					<p>p. 729-39), die jedoch allesamt keine Randomisierung beinhalteten und sind somit keine Überlegenheit von Sorafenib gegenüber Placebo oder einer anderen Therapiestrategie nachweisen können. Allen Studien ist gemein, dass die die Überlebenszeiten (OS, PFS) insbesondere für Patienten mit Child-Pugh B8 schlecht sind (PFS < 4 Monate, OS < 10 Monate), aber nicht gezeigt werden kann, dass diese durch Gabe von Sorafenib gegenüber Placebo verbessert werden. Nachgewiesen wird lediglich, dass die Wirksamkeit und Toxizität in den Child-Pugh B Gruppen nicht deutlich anders als in Child-Pugh A sind.</p> <p>Aus der CheckMate 040-Studie, der die Gabe von Nivolumab bei 49 Patienten mit Child-Pugh B getestet (Kudo et al., ASCO GI 2019) wurde konnten bei 12% Patienten PR erreicht werden,</p>			

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenti erte Entschei dung	Begründung der Entscheidung
					<p>43% hatten eine stabile Krankheitssituation, 31% eine progressive disease als bestes Ansprechen. Die mediane Ansprech-Dauer war 9,9 Monate. Es gab keinen Unterschied im medianen Überleben zwischen Child-Pugh B7 und B8 (7,6 vs. 7,4 Monate). Wie auch für Sorafenib in den o.g. war das Nebenwirkungsprofil und die Abbruchquote zwischen beiden Gruppen identisch.</p> <p>Insgesamt lassen die vorliegenden Daten aus unserer Sicht keine Favorisierung einer der Substanzen in dem genannten Patientenkollektiv zu.</p>			

Tabelle 41 Kommentare zu Hintergrundtexten

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1	1	Kapitel 3.4.2. TACE			In der Korrekturfassung sind zum Behandlungsverfahren TACE nur 5 Literaturstellen aufgeführt und zur perkutanen Strahlentherapie 23. Das steht im Missverhältnis zur klinischen Relevanz der Verfahren und sollte in der Endfassung nicht so bleiben. Wir verweisen dazu auf die zugesendete Literaturliste.	Alle zugesendete Literatur ist in den entsprechenden Tabellen vorhanden und die Literatur angefügt (insgesamt 39 Literaturstellen).	Zustimmung	
2	2	Kapitel 3.6.1. S. 101	Für den Nachweis einer Unterernährung genügen meist einfache klinische Verfahren wie u.a. das Mangelernährungsscreening (z.B. Subjective Global Assessment, SGA; Nutrition Risk Screening, NRS) oder anthropometrische oder Muskelkraft-Messungen [377-380]. Longitudinalstudien zeigten für Tumorpatienten mit Gewichtsverlust gegenüber Patienten ohne Gewichtsverlust ausgeprägtere therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie	Mangelernährung bei Krebserkrankungen, wie sie auch bei HCC Patienten oftmals vorliegt (Schütte 2015, Huang 2019), wird mit vermehrten Komplikationen, längerer Krankenhausverweildauer, schlechterer Lebensqualität, höheren Toxizitäten der Antitumorthherapie und Mortalität in Verbindung gebracht (Arends 2017). Das Vorliegen einer präoperativen Mangelernährung bei HCC Patienten mit Leberresektion ist assoziiert mit erhöhter postoperativer Komplikationen und längere Krankenhausverweildauer (Ciuni 2011, Huang 2019).	Mangelernährung sollte anhand der GLIM Criteria diagnostiziert werden (Cederholm 2019). In der aktuellen ESPEN Leitlinie „klinische Ernährung bei Lebererkrankungen“ wird zur Bestimmung der Mangelernährung der Nutritional Risk Score (NRS 2002) oder Minimal Nutrition Assessment (MUST) oder The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) empfohlen. Sarkopenie bei Patienten mit HCC ist mit schlechter Therapieverträglichkeit sowie erhöhter Mortalität assoziiert (Fujiwara 2015; Mardian 2019, Kim 2020, Voron 2015, Badran 2020). Geringe Handkraftstärke und niedriger Phasenwinkel alpha (gemessen mit der Body Impedance Analyse) können Auskunft über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko geben (Plauth, 2019). Da in den meisten Fällen das HCC in einer	Übernahme, da keine inhaltliche Änderung	Zustimmung	Übernahme, da keine inhaltliche Änderung und zusätzliche Evidenz enthalten ist

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			geringere Ansprechraten der Tumoren [381-384].		zirrhotischen Leber vorliegt, können bei Sarkopenie Ernährungsmaßnahmen wie ausreichende Energie und Eiweisszufuhr sowie Bewegung in Analogie zu dem Empfehlungen für Leberzirrhose gegeben werden (Plauth, 2019). Patienten mit einem HCC oder CCA und Mangelernährung sollten eine prozessorientierte Ernährungsberatung von qualifizierten Ernährungsfachkräften erhalten, ggf. Einsatz von enteraler / parenteraler Ernährung (Arends 2017).			
3	3	3.4.1.1.1 . Downstaging Seite 62	Im Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich, eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD jedoch aktuell nur im Rahmen von Studien (TOM-Studie).	Im Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich, eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD ist jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht möglich.	TOM-Studie wurde zum 28.2.2021 gestoppt, da die Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe eingestellt worden ist. Eine weitere Finanzierung wird von den Studien-Pis gesucht, aber aktuell kann in Deutschland kein matchMELD außerhalb Milans erteilt werden.	Hinweis im Hintergrundtext, dass es im Rahmen von Studien möglich war und die TOM-Studie derzeit nicht zur Verfügung steht.	Zustimmung	Umsetzung, da TOM-Studie nicht mehr zur Verfügung steht.
4	5	Kapitel 3.5.2. S. 87		Absatz 2+3 nach der Leitlinienempfehlung 3.74. sollte mit den Daten der 2. Zwischenanalyse der ImBrave-150-Studie aktualisiert	Die Daten der 1. Zwischenanalyse (ZA) basieren lediglich den Ereignissen (Todesfällen) in einem Drittel der Studienpopulation (161 von 501 = 32%). Da unreif, ist der fortgeschrittenere Datenstand der 2. ZA (280 Events = 56%) aussagekräftiger. Die sich aus den Ergebnissen zur	Im Hintergrundtext ergänzen als mündliche Daten. Erst wenn publizierte Daten vorliegen kann dies aufgenommen werden.	Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>werden.</p> <p>Außerdem sollten die Ergebnisse der chinesischen Subpopulation (ca 1/3 der Gesamtstudienpopulation) dargestellt werden.</p>	<p>chinesischen Subpopulationen ergebenden Schlussfolgerungen in Bezug auf das mediane OS in den beiden Studienarmen sollte aufgenommen werden: Da das mOS unter A+B in der chinesischen Subpopulation grösser, das mediane OS unter Sorafenib jedoch kleiner als in der Gesamtstudienpopulation ist, muss der mediane absolute Unterschied in der nicht-chinesischen Studienpopulation insgesamt kleiner als in der Gesamtpopulation sein, d.h. also kleiner als 5,8 Monate.</p> <p>Referenz: Finn RS et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Presented at Gastrointestinal Cancer Symposium 17 January 2021, based on abstract 267 - J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 267).</p>	<p>Analyse aus 194 chinesischen Patienten, davon waren 137 in der IMBrave-Studie und 57 außerhalb der Studie, daher Effekt schwierig einzurechnen. Chinesische Subpopulation wird erst bewertet, wenn Daten publiziert sind.</p>		
5	5	Kapitel 3.5.5. S. 97		<p>Unter der Leitlinienempfehlung 3.85. sollte in Ergänzung der beiden negativen Studien SPACE und TACE2, die kürzlich in ihrer Endanalyse</p>	<p>Im Gegensatz zu den beiden Studien SPACE und TACE2 war die TACTICS-Studie in ihrem co-primären Endpunkt PFS positiv zugunsten der Kombination aus TACE + Sorafenib vs. TACE alleine (mPFS 22,8 vs. 13,5 Monate; HR 0,66 (95% KI 0,47-0,94). Im anderen co-primären Endpunkt OS wurde die Signifikanz jedoch verfehlt (mOS</p>	<p>Im Hintergrundtext aufnehmen.</p>	Zustimmung	<p>Ergänzende Informationen enthalten, daher Aufnahme.</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				veröffentlichte TACTICS-Studie aufgenommen werden.	<p>36,2 vs 30,8 Monate zugunsten der Kombination; HR 0,86 (95% KI 0,61- 1,22).</p> <p>Die bereits enthaltene Leitlinienempfehlung sollte dennoch in ihrem Wortlaut bestehen bleiben, insbesondere dass die weitere Erforschung der Kombination aus TACE und einer systemischen Therapie innerhalb von klinischen Studien erfolgen sollte.</p> <p>Referenz: Kudo M et al. TACTICS: Final overall survival (OS) data from a randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). Presented at Gastrointestinal Cancer Symposium 17 January 2021, based on abstract 270 - J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 270).</p>			
6	7	4.5.4.1. / S. 149	Kommentartext: „Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [667].“	Nur Hinweis: versteckte Kann-Empfehlung im Kommentar. Zur Not kann dies aber so bleiben.		Keine Änderung.	Zustimmung	Abwägung und Entscheidung für diese Formulierung.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
7	9	S.87	Absatz: "Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes..."	<p>mOS: 19,2 m atezo + bev vs 13,4 m sora</p> <p>(HR 0,66 [95% CI 0,52, 0,85]; <i>P</i>=0,0009)</p> <p>mPFS: 6,9 m atezo + bev vs 4,3 m sora</p> <p>(HR 0.65 [95% CI, 0.55, 0.81]; <i>P</i>=0.0001)</p>	<p>Update ASCO GI der IMbrave150 Ergebnisse.</p> <p>Finn et al., Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267-267</p>	<p>s. oben</p> <p>Diese Daten sind bisher nur als Abstract veröffentlicht. Hinweis im Hintergrundtext, dass neue Daten folgen und diese werden im Update eingearbeitet.</p>	Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.
8	9	S. 87	Absatz: "Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1...."	<p>ORR (IRF, RECIST 1.1):</p> <p>30% [95% CI 25, 35] atezo + bev vs 11% [95% CI 7, 17] sor</p>	<p>Update ASCO GI der IMbrave 150 Ergebnisse.</p> <p>Finn et al., Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267-267</p>		Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
								werden.
9	9	S.87	Absatz: "Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes..."	<p>m OS: 19, 2 m atezo + bev vs 13, 4 m sora</p> <p>(HR 0,66 [95% CI 0,52, 0,85]; <i>P</i>=0,0009)</p> <p>mPFS: 6,9 m atezo + bev vs 4,3 m sora</p> <p>(HR 0.65 [95% CI, 0.55, 0.81]; <i>P</i>=0.0001)</p>	<p>Update ASCO GI der IMbrave150 Ergebnisse.</p> <p>Finn et al., Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267-267</p>		Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.
10	9	S. 94	"PD-L1 Hemmung"		In den angeführten Studien wurden ausschließlich PD1 Inhibitoren untersucht. Oder ist damit gemeint, dass Patienten, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben,	Schärfung der Passage in Bezug auf PD1/PDL1, jedoch inhaltlich keine Änderung.	Zustimmung	Zustimmung, da Studienlage berücksichtigt werden muss

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
					ggf. eine antiPD1- oder PD-L1-Antikörper enthaltende Therapie angeboten bekommen sollten?			
11	9	S. 98	“Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6 –12 Wochen die am besten geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT) durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 und mRECIST, sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.”		Bedeutung von iRECIST? Auswertung CM459, KN 240 und IMB150 erfolgten mittels RECIST 1.1 und mRECIST. iRECIST kommt nicht zur Anwendung	Keine Änderung. Erneute Diskussion beim Update.	Zustimmung	Nach Diskussion bei der Konsensuskonferenz hatte man sich auf dieses Verfahren geeinigt, daher Belassen der Formulieren, da andere Verfahren hier nicht ausgeschlossen werden.

9. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Es erfolgte im Rahmen der Änderung der Leitlinie eine Umstrukturierung und Änderung der Anordnung der Empfehlungen. Bei den Empfehlungen ist daher jeweils gekennzeichnet, ob diese modifiziert oder neu sind. Im Folgenden sind die Empfehlungen aufgeführt, die in der neuen Leitlinie entfallen.

Tabelle 42: gestrichene Empfehlungen in Version 2

Version 1.0	Begründung für die fehlende erneute Aufnahme in Version 2.0
<p>3.6. Konsensbasiertes Statement</p> <p>Alkoholkonsum verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.</p>	Statement wurde im Hintergrundtext beschrieben.
<p>3.10. Evidenzbasiertes Statement</p> <p>Durch Gewichtsreduktion kann die Progression einer nichtalkoholischen Fettleberhepatitis verhindert werden.</p>	Kein Statement mehr in Version 2.01. Es wird in der Empfehlung nur allgemein auf Grunderkrankungen (hier das metabolische Syndrom) eingegangen, die behandelt werden sollen. Im Hintergrundtext wird dies näher ausgeführt.
<p>3.11. Evidenzbasiertes Statement</p> <p>Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert.</p>	Keine erneute Aufnahme der Negativ-Aussage, keine erneute Suche erfolgt.
<p>3.46. Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Die perkutane Ethanolinjektion(PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenz-Ablation(RFA)geeignet sind</p>	Wird im Hintergrundtext erläutert. Die Empfehlungen umfassen die Positiv-Empfehlungen der Therapie.
<p>3.49 Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Die Therapie einer chronischen HCV-oder HBV-Infektion nach Lebertransplantation und HCC sollte nach den gültigen Therapieempfehlungen der S3-Leitlinien der DGVS für diese Infektionen unabhängig von der Transplantationsindikation evaluiert und durchgeführt werden.</p>	Verweis auf die Leitlinie zur Lebertransplantation
<p>3.52. Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.</p>	
<p>3.62. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.</p>	In eine Empfehlung zur transarteriellen Chemoembolisation umgewandelt.

Version 1.0	Begründung für die fehlende erneute Aufnahme in Version 2.0
<p>3.63. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.</p>	
<p>3.69. Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Außer Sorafenib sollte eine Systemtherapie mit Einzelsubstanzen, eine Kombinationschemotherapie, eine intraarterielle Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.</p>	Geänderte Datenlage.
<p>3.74. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Nach Progress unter einer Sorafenibtherapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumortherapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen</p>	
<p>3.78 Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, so dass keine spezifischen Aussagen möglich sind. HCC-Patienten sollten deshalb entsprechend den allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten betreut werden und HCC-Patienten mit Leberzirrhose sollten analog zu Zirrhosepatienten ohne HCC behandelt werden.</p>	Verweis auf die S3-Querschnittleitlinie Psychoonkologie sowie S3-Querschnittleitlinie „Palliativmedizin“
<p>3.79. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCCs empfohlen, um postoperative Komplikationen –insbesondere Infektionen –zu minimieren.</p>	
<p>3.82. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder therapiebedingten Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.</p>	
<p>3.86. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden.</p>	
<p>3.87. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.</p>	
<p>3.88. Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Angemessene professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll verfügbar sein.</p>	

10. Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Dissemination und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie obligat gefordert werden. Für die Anwendenden steht neben der Langversion der Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport auch eine Kurzversion zur Verfügung. Die Leitlinien wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms digital zur Verfügung stehen. Zusätzlich wird eine Patientenleitlinie nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>) erstellt werden. Diese ist derzeit in Bearbeitung und wird voraussichtlich noch im Laufe des Jahres 2021 erscheinen.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Suchstrategie beim Hepatozellulären Karzinom	16
Abbildung 2: Suchstrategie bei den biliären Karzinomen:	16
Abbildung 3: Suchstrategie beim Thema Downstaging	35

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
Tabelle 3: Beteiligte Experten.....	11
Tabelle 4: Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	13
Tabelle 5: Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen.....	14
Tabelle 6: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Hepatozellulären Karzinom	17
Tabelle 7: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Cholangiokarzinom	19
Tabelle 8: Ergebnis der Bewertung nach DELBI der EASL-Leitlinie	20
Tabelle 9: PICO-Frage: Kaffeekonsum.....	20
Tabelle 10: Einschlusskriterien.....	20
Tabelle 11: PICO-Frage: Früherkennung beim HCC	22
Tabelle 12: Einschlusskriterien.....	22
Tabelle 13: PICO-Frage: Staging-Systeme beim HCC	24
Tabelle 14: Einschlusskriterien.....	24
Tabelle 15: PICO-Frage: Soll eine neoadjuvante/adjuvante Therapie beim HCC erfolgen?.....	26

Tabelle 16: Einschlusskriterien.....	27
Tabelle 17: PICO-Frage: Nachsorge beim HCC	28
Tabelle 18: Einschlusskriterien.....	28
Tabelle 19: PICO-Frage: Wann soll eine RFA erfolgen?.....	30
Tabelle 20: Einschlusskriterien.....	30
Tabelle 21: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)[1].....	32
Tabelle 22: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom.....	34
Tabelle 23: PICO-Frage HCC 13 (1).....	34
Tabelle 24: Einschlusskriterien.....	35
Tabelle 25: PICO-Frage HCC 13 (2).....	36
Tabelle 26: PICO-Frage HCC 17	37
Tabelle 27: PICO-Frage HCC 20.....	37
Tabelle 28: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen.....	38
Tabelle 29: PICO-Frage CCA 1 (1).....	38
Tabelle 30: PICO-Frage CCA 7 (1).....	39
Tabelle 31: PICO-Frage CCA 7 (2).....	39
Tabelle 32: PICO-Frage CCA 9	39
Tabelle 33: PICO-Frage CCA 11	40
Tabelle 34: PICO-Frage CCA 15	40
Tabelle 35: PICO-Frage HCC/iCCA.....	40
Tabelle 36: verwendete Empfehlungsgrade	42
Tabelle 37: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	44
Tabelle 38: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren.....	46
Tabelle 39: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....	47
Tabelle 40 Kommentare zu Empfehlungen und Statements	51
Tabelle 41 Kommentare zu Hintergrundtexten.....	62
Tabelle 42: gestrichene Empfehlungen in Version 2	69

13. Anlagen

13.1. Internationale Recherche_QIs_HCCuCCA

13.1.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz und Jessica Lobitz) zwischen dem 17.09.2020 und 13.10.2020 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patienten mit hepatozellulären oder biliärer Karzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

MeSH Terms: "carcinoma, hepatocellular"; "liver neoplasms"; "biliary tract neoplasms" OR "cholangiocarcinoma" OR "bile duct neoplasms" OR "gallbladder neoplasms"

Freitextbegriffe: liver; hepatic; hepato*; bile; biliary; biliary-tract*; bile-canaliculi; hepatobiliary*; gallbladder; gall-bladder; bile-duct*; cholangiocellular

Websuche (zusätzlich): gastrointestinal cancer/neoplasm

de: leberkrebs/-karzinom/-tumor; hepatozelluläres karzinom; gallenblasenkrebs/-karzinom/-tumor; gallengangskrebs/-karzinom/-tumor; gastrointestinale tumore

Intervention:

MeSH Terms: "Quality Indicators, Health Care"

Freitextbegriffe: quality/performance; indicator/indicators

Websuche (zusätzlich): de: qualitätsindikator*

Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums: 09.2010 bis 09.2020

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und unter Punkt 2: Recherchestrategien dargelegt.

13.1.2. Recherchestrategien

13.1.2.1. Bibliographische Datenbanken

13.1.2.1.1. PubMed

Recherche erfolgte am: 25.09.2020

Search	Query	Items found
#1		166.267
#2		30.169
#3		1.194.546
#4		3.015.696
	(quality[tiab] OR performance[tiab]) AND (indicator[tiab] OR indicators[tiab])	

13.1.2.1.2. Cochrane

Recherche erfolgte am: 25.09.2020

Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1.718
#2	MeSH descriptor: [L] explode all trees	2.909
#3	MeSH descriptor: [B] explode all trees	425
#4	MeSH descriptor: [C] explode all trees	213
#5	MeSH descriptor: [B] explode all trees	219
#6	MeSH descriptor: [G] explode all trees	84
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3.371
#8	(liver OR hepatic OR hepato* OR bile OR biliary OR biliary-tract* OR bile-canaliculi OR hepatobiliary* OR gallbladder OR gall-bladder OR bile-duct* OR cholangiocellular):ti,ab,kw	66.628
#9	(tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia):ti,ab,kw	203.023
#10	#8 AND #9	19.181
#11	#7 OR #10	19.224
#12	MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care] explode all trees	504
#13	((quality OR performance) AND (indicator OR indicators)):ti,ab,kw	4.789
#14	#12 OR #13	19.071
#15	#11 AND #14	73
#16	#15 with Cochrane Library publication date from Sep 2010 to Sep 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers and Special Collections (NOT Editorial)	64
	Cochrane Reviews: 4 / Trials: 60 Trials: Filter 10 Jahre (45) NOT Studienregister (25 ICTRP/CT.gov)	24

Search	Query	Items found
	[Embase (19), PubMed (10), - 9 Dubletten] Gesamt: 4 Reviews + 20 Trials	

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Dublikatecheck mit PubMed: 15 (9 Dubletten)

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 274

13.1.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 29.09.2020

Institution	Quelle	Treffer
aQua-Institut (SQG (Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen) https://sqq.de/front_content.php	0
	QISA (Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung) https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index_04881.html	0
IQTiG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen)	https://iqtig.org https://iqtig.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren	0

13.1.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 29.09.2020

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality)	http://www.qualityindicators.ahrq.gov https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/all_resources.aspx	0
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	QOPI (Quality Oncology Practice Initiative) http://qopi.asco.org/index.html https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-	0

Institution	Quelle	Treffer
	programs/qopi-reporting-registry	
CIHI (Canadian Institute for Health Information)	Health Indicators https://www.cihi.ca/en/health-indicators	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario)	Cancer System Quality Index – set of indicators https://www.csqi.on.ca/2019/indicators	0
ISD (Scotland Health Indicators)	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI	1
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services)	Indicators for Quality Improvement https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information	0
NQF (National Quality Forum)	Performance Measures http://www.qualityforum.org/QPS http://www.qualityforum.org/Home.aspx	0
OECD (Health Care Quality Indicators)	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND (Corporation Quality of Care Assessment Tools)	QA Tools http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	https://kce.fgov.be https://kce.fgov.be/en/all-reports	0

13.1.2.4. Suchmaschine

Recherche erfolgte am: 30.09.2020 mit deutschem und englischem Suchvokabular.

Suchmaschine: www.google.com (Google Scholar)

Suchbegriffe:

Suche deutsch:

("qualitätsindikator" OR "qualitätsindikator") AND (leberkrebs OR leberkarzinom OR "hepatozelluläres karzinom" OR gallenblasenkrebs OR gallenblasenkarzinom OR gallengangskrebs OR gallengangskarzinom OR "gastrointestinale tumore") Filter: 1. Okt. 2010 - 1. Okt. 2020

Treffer: 0

Suche englisch:

("quality indicators" OR "quality indicator") AND ("hepatocellular carcinomas" OR "carcinoma, hepatocellular" OR "hepatocellular neoplasms" OR "liver neoplasms" OR "gallbladder neoplasms" OR)
Filter 30. Sep. 2010 – 30. Sep. 2020

Treffer: 0

Anzahl der Treffer nach Screening: 0

13.1.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

- A1: Doppelpublikation
- A2: andere Entität
- A3: kein Qualitätsindikator
- A4: Publikationsart (z.B.: Letter, Editorial)
- A5: Volltext nicht verfügbar

13.1.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (PubMed): 16

Treffer nach Volltextsichtung: 4

[4]; [5]; [6]; [7]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Kao et al. 2015</i> [4] End-of-life care Numerator: (1) ICU admission (2) CPR	Ja	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
(3) Anti-cancer therapy (4) More than one ER visit (5) More than one admission (6) Death in acute care wards (7) Death in hospice ward Denominator: Patients with liver cancer		
<i>Higashi 2010</i> [5] Numerator: Patients who have had the levels of a-fetoprotein and protein in vitamin K absence-II checked before the start of therapy Denominator: Patients receiving treatment for liver cancer	Nein	Nein.
<i>Higashi et al. 2013</i> [6] Numerator: Surgical resection or percutaneous local ablation therapy was performed Denominator: Patients with hepatocellular carcinoma and liver damage class A, having 3 or less tumors of 3 cm or smaller in diameter	Nein	Nein. <i>Hinweis: siehe Higashi 2010 aus der alten Recherche von 2013, QI leicht abgewandelt.</i>
<i>Iwamoto et al. 2016</i> [7] QI 8 Liver Numerator: Patients who received indocyanine green testing prior to the date of surgery Denominator: Liver cancer patients who underwent liver resection surgery for the first time	Ja	Nein.

13.1.3.2. Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 29.09.2020

Treffer: 0

13.1.3.3. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 29.09.2020

Treffer: 1

13.1.3.3.1. Scottish Cancer Taskforce / National Cancer Quality Steering Group

[8]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Scottish Cancer Taskforce [8]</p> <p>QPI 1 - Multi-Disciplinary Team (MDT) Meeting</p> <p>Patients with HepatoPancreatoBiliary (HPB) Cancer should be discussed by a multidisciplinary team prior to definitive treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with HPB cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients with HPB cancer.</p> <p>Exclusions: Patients who died before first treatment.</p>	Nein	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.4.1 bzw. bestehender QI 4 bzgl. HCC.</p> <p>Keine Empfehlung bzgl. CCA.</p>
<p>QPI 2 - Diagnosis and Staging of HCC</p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be appropriately diagnosed and staged.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC undergoing either CT or MRI prior to first treatment.</p> <p>Specification:</p> <p>(i) CT or MRI</p> <p>(ii) CT or MRI with full information recorded</p> <p>(iii) CT or MRI who are assigned a BCLC Score</p> <p>Denominator: All patients with HCC.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2020 2015</p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.3.2 bzw. potentieller QI 10 (kontrastverstärktes MRT vor Diagnosestellung bei Erstdiagnose HCC und Leberzirrhose)</p> <p>Vgl. bestehenden QI 6 (CT/MRT nach TACE), dieser muss jedoch überarbeitet/gestrichen werden.</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.4.4 bzw. potentieller QI 11 (CT Thorax bei Erstdiagnose HCC).</p> <p>Bzgl. CCA vgl. Empfehlung 4.3.2 bzw. potentieller QI 45.</p>
<p>QPI 3 - Referral to Scottish Liver Transplant Unit</p> <p>Patients with early Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be referred for consideration of liver</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2015</p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.4.3 (Evaluation für Lebertransplantation) und 3.4.9 (Kontaktaufnahme mit Transplantationszentrum vor Bridging-</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>transplantation.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC meeting UK listing criteria that are referred to SLTU.</p> <p>Denominator: All patients with HCC meeting UK listing criteria (as defined by NHSBT)*.</p> <p>(*Current UK listing criteria are: - Single tumour ≤5cms diameter - Up to 5 tumours all ≤3cms - Single tumour 5-7cms which shows no significant progression over 6 months)</p> <p>Exclusions: - Patients who refuse treatment. - Patients with evidence of vascular invasion. - Patients with extrahepatic disease.</p>		Therapie).
<p>QPI 4- Palliative Treatment for HCC</p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) who are not suitable for curative treatment should receive palliative treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC not undergoing treatment with curative intent who receive TACE, SACT or radiotherapy.</p> <p>Denominator: All patients with HCC not undergoing treatment with curative intent (liver transplantation, resection or ablative therapies).</p> <p>Exclusions: - Patients with decompensated chronic liver disease (Child's Pugh Grade C). - Patients who refuse treatment.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2015</p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.6.2 (Zugang zu Informationen über Palliativversorgung) und 3.6.3 (Angebot Palliativversorgung), jeweils bezogen auf HCC <u>und</u> CCA</p> <p>Vgl. Empfehlung 3.4.29 (Angebot TACE bei fehlenden kurativen Therapieoptionen bei HCC)</p>
<p>QPI 5 - 30 and 90 Day Mortality after Curative or Palliative Treatment for HCC</p> <p>30 and 90 day mortality following treatment for Hepatocellular Carcinoma (HCC) with either curative or palliative intent.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC undergoing disease specific treatment (liver transplant, resection,</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2020, 2015</p>	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>ablation, or TACE) that die within 30days of definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients with HCC undergoing disease specific treatment (liver transplant, resection, ablation, or TACE).</p> <p>Specification: (i) Patients who die within 30 days of definitive treatment (with curative or palliative intent) (ii) Patients who die within 90 days of treatment with curative intent.</p>		
<p>QPI 6 – Radiological Diagnosis of Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer</p> <p>Patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancers should undergo computerised tomography (CT) of the abdomen to evaluate the extent of disease.</p> <p>Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer who undergo CT of the abdomen prior to first treatment.</p> <p>Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2020, 2015</p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 4.3.2 bzw. potentieller QI 45 bzgl. CCA (MRT/CT zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines CCA).</p>
<p>QPI 7 – Pathological Diagnosis of Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer</p> <p>Patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancers having non-surgical treatment should have a cytological or histological diagnosis.</p> <p>Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer undergoing non-surgical treatment who have a histological or cytological diagnosis (e.g. brush cytology, endoscopic or image guided biopsy).</p> <p>Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer undergoing non-surgical treatment.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update:</i> 2020</p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bzgl. histopathologischer Untersuchung: Empfehlung 4.2.1 bzw. Potentieller QI 41 (histologische Sicherung bei allen Patienten mit CCA und Therapie), Empfehlung 4.2.2 bzw. potentiellen QI 42 (Typisierung CCA) und Empfehlung 4.2.3 bzw. potentiellen QI 43 (Befundbericht CCA).</p> <p>Vgl. bzgl. immunhistologischer/ molekularpathologischer Untersuchung: Empfehlung 4.2.4 (Diagnosesicherung bei unklaren Fällen eines CCA, insbesondere intrahepatische Tumoren).</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>QPI 10 – Lymph Node Yield</p> <p>In patients undergoing surgery for pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer the number of lymph nodes examined should be maximised.</p> <p>*Average number of lymph nodes resected and pathologically examined per patient with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo pancreatoduodenectomy by each centre in a given year.</p> <p><i>*keine Angabe von N/D</i></p>	<p>Nein</p> <p><i>Update: 2015</i></p>	<p>Nein.</p>
<p>QPI 11 – 30 and 90 Day Mortality Following Surgical Resection for Pancreatic, Duodenal or Distal Biliary Tract Cancer</p> <p>Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo surgical resection that die within 30/90 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo surgical resection.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update: 2020</i></p>	<p>Nein.</p>
<p>QPI 12 – Volume of Cases per Centre/Surgeon</p> <p>HPB resectional surgery should be performed in hospitals where there is an appropriate annual volume of such cases.</p> <p>*Number of surgical resections for pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer performed by each surgeon/centre in a given year.</p> <p><i>*keine Angabe von N/D</i></p>	<p>Nein</p> <p><i>Update: 2015</i></p>	<p>Nein.</p>
<p>QPI 13 – Clinical Trial and Research Study Access</p> <p>All patients should be considered for participation in available clinical trials/ research studies, wherever eligible.</p>	<p>Nein</p> <p><i>Update: 2020</i></p>	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Studienquote als Bestandteil aller Kennzahlenbögen im Zertifizierungssystem.</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Number of patients diagnosed with HPB cancer consented for a clinical trial / research study.</p> <p>Denominator: All patients diagnosed with HPB cancer.</p>		
<p>QPI 14 - 30 Day Mortality following Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT)</p> <p>30 day mortality following Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) treatment for HPB cancer.</p> <p>Numerator: Number of patients with HPB cancer who undergo SACT that die within 30 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with HPB cancer who undergo SACT.</p> <p><i>(Note: This indicator will be reported separately for Hepatocellular carcinoma (HCC) and Pancreatobiliary cancer patients as opposed to one single figure.)</i></p>	<p>Nein</p> <p><i>added:</i> <i>2020</i></p>	<p>Nein.</p>
<p>QPI 15 – Access to Oncology Services for Inoperable Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer</p> <p>Patients with inoperable pancreatic, duodenal or biliary tract cancer should be seen by an oncologist to assess suitability for systemic treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer not undergoing surgery who are seen by an oncologist (or offered an oncology clinic appointment) within 6 weeks of initial diagnostic CT scan.</p> <p>Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer not undergoing surgery.</p>	<p>Nein</p> <p><i>added:</i> <i>2020</i></p>	<p>Ja.</p> <p>Vgl. Empfehlung 4.5.5 (palliative Systemtherapie bei inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA).</p>
<p>QPI 16 – Key Worker</p> <p>Patients with hepatocellular cancer (HCC) should have an identified key worker to co-ordinate care across the patient pathway.</p>	<p>Nein</p> <p><i>added:</i> <i>2020</i></p>	<p>Nein.</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Number of patients with HCC who have an identified key worker at the time of referral to the MDT.</p> <p>Denominator: All patients with HCC.</p>		
<p>QPI 9 -Resection Rate for Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer</p> <p><i>Hinweis: Dieser QI wurde nicht weiter verfolgt und 2020 archiviert.</i></p>	<p><i>archieved 2020</i></p>	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 4.4.1.a bzw. Potentieller QI 49 sowie Empfehlung 4.4.1.b bzw. potentieller QI 50 (R0-Resektion)</p>

13.2. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Stimmhaltung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungstätigkeit	Autorenschaft					
Nisar Malek	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Spring Bank, Roche	Vortrag FALK	Nein	Nein	Nein	DGVS, DGIM	Nein	keine
Jörg Trojan	Universitätsklinikum Frankfurt	Nein	Advisory board: Bayer, BMS, IPSEN, Eisai, Roche, MSD, Merck Serono, Lilly	Vortrag: Eisai, BMS	Nein	Nein	Nein	DGVS, DKG, DGIM Gastrointestinale Onkologie, Endoskopie	Nein	keine
Irene Schmid	LMU München	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Kinderkrebstiftung	Nein	GPOH, Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie	Nein	keine
Andreas Schuler	Geislingen (Alb Fils Kliniken)	Nein	Nein	Vortrag: HITACHI, Bracco, Siemens, FALK, Fuji	Nein	Nein	Nein	DEGUM, DGVS, DDg, Dt. gel. Palliativmedizin, etc.	Nein	Keine
Ingo van Thiel	Universitätsklinikum Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplantierte	Nein	Keine
Achim	Universitätsklinik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplan	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/-tierre	Wissenschaftliche oder	Stimm-enthaltung
Kautz	kum Köln									
Heiner Wedemeyer	Universitätsklinikum Essen	Abbvie, Gilead, MSD, BTG, BMS, Ipsen, Norgine, Roche	Nein	Abbvie, Gilead, MSD, Esai, Ipsen, Norgine, Roche	Nein	Abbvie	Keine Angaben	Keine Angaben	Nein	Nicht stimmbe-rechtigt
Frank Lammert	Universitätsklinikum Homburg	Nein	Nein	Falk	Nein	Nein	Nein	Vorsitzender DGVS	Nein	Keine
Elke Roeb	Universitätsklinikum Gießen	Nein	Gilead, Norgine, Intercept, Merz, Lilly, Pfizer	Falk, MSD, Abbvie, Gilead, Medac	Nein	Nein	Nein	DGVS, DGMI	Nein	Keine
Andreas Geier	Universitätsklinikum Würzburg	DFG	Ipsen, Novartis, BMS, MSD	Nein	Novartis, LITMUS	Nein	Nein	DGVS	Nein	Nicht stimmbe-rechtigt
Dane Wildner	Universitätsklinikum Erlangen	Nein	Nein	Vortrag: Bracco Imaging, Siemens, CED-Service	Nein	Nein	Nein	DEGUM, DEGIM, DGEM KM-sonographie, Gastroenterologie	Nein	keine
Wolf-Peter Hofmann	MVZ Berlin	Abbvie, MSD, Gilead	MSD, Gilead, Intercept	Abbvie, Gilead, MSD, Falk	Falk	Gilead, Abbvie,	Nein	DGVS	Nein	Nicht stimmbe-rechtigt
Peter Schirmacher	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Advisory board: BMS, MSD, Novartis, Incyte	Nein	Nein	Studien: BMS, Novartis	Nein	Vorsitzender DGP, TMF, EGP, DT. Leberstiftung,	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimmhaltung
								Mitglied DGVS, AACR, ESP, DGP, TMF, DLS, EACR, EASL, DKG Pathologie		
Hoa Huu Phuc Nguyen	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Nein	Vortrag: AstraZeneca	Nein	Nein	Urheberrecht: PIQUR (mTOR-Inhibitor für Huntington-Therapie)	Huntington-Hilfe	Nein	keine
Ch. Wittekind	Universitätsklinikum Leipzig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP, DKG Tumorklassifikation	Nein	keine
Frank Dombrowski	Universitätsklinikum Greifswald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Nein	Keine
Matthias Evert	Universitätsklinikum Regensburg	Nein	Nein	NOGGO	Nein	Nein	Nein	DGP, Berufsverband deutsche Pathologen	Nein	Keine
Andrea Tannapfel	Universitätsklinikum Bochum	Nein	Nein	Falk, Merck, Amgen, Pfizer, MedUpdate	Nein	DGUV	Nein	DGVS, DGAV, DGE-BV, DGP	Nein	Keine
Philipp Paprottka	TUM München	Nein	SIRTEX	Vortrag: SIRTEX	Nein	Nein	Nein	DRG, DeGiR (Vorstand) Interventionelle Radiologie	Nein	Stimmhaltung bei Empfehlungen zur

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimm-enthaltung
										TARE
Martin Götz	Kreiskrankenhaus Böblingen, davor Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Advisory Board: Takeda, Abbvie, Cook, Boston-scintfic	Vortrag: Pentax	Falk, Takeda, MSD, Abbvie	Studie: Cook	Patent (nicht kommerzialisiert)	DGVS, DGE-BV, SWDGG, ESGE, DGIM Endoskopie	Nein	Keine
Thorsten Persigehl	Universitätsklinikum Köln	Berater: BionTech	Advisory board: Philips, MSD, Roche, Siemens, mintMedical, Bayer	Vortrag: Forschung LI-RADS	Nein	DFG	Nein	Keine Angaben	Nein	Keine
Thomas Vogl	Universitätsklinikum Frankfurt	Nein	Advisory board: Guerbet Vortrag: Medtronic	Nein	Nein	Studie: DRG	Nein	DRG, DEGiR	Nein	Keine
Alexander Meining	Universitätsklinikum Ulm	Nein	Nein	Falk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Frank Wacker	Universitätsklinikum Hannover	Nein	Frauenhofer-Institut BTG	DelcathSystems	Thieme	DelcathSystems	Nein	DRG	Nein	Keine
Jürgen Pohl	Hamburg Asklepios Campus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Wolf Bechstein	Universitätsklinikum Frankfurt	Nein	Nein	Vorträge: Astellas, Baxter, Chiesi, ESOT, Falk, Integra, MCI,	Nein	Nein	Nein	DGAV	Nein	Stimm-enthaltung

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²		Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimm-enthaltung	
				MedUpdate, Merck, Novartis, Sanofi, Sirtex					bei Empfehlungen zum Thema Transplantation	
Philippe Pereira	Universitätsklinikum Heilbronn	Nein	Advisory board: BMS, Bayer, Terumo	Vortrag: Sirtex, Terumo: BMS, Medtronic, Guebert, Covidien, Bayer Vital	Nein	Studien: Siemens, Terumo, DSA, Biocompatibles, BTG	Nein	Vorstand CIRSE, DeGiR, Interventionelle Radiologie	Nein	Keine
Karl-Jürgen Oldhafer	Universitätsklinikum Hamburg	Nein	Nein	Vortrag: FALK	Nein	Nein	Nein	Leer	Nein	Keine
Hauke Lang	Universitätsklinikum Mainz	HumeDICs Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AIO DGC, DKG, Dt. Transplantgesellschaft, DGAV, DEGUM, etc.	Nein	keine
Peter Bartenstein	LMU, München	Nein	Bundesärztekammer	Nein	Nein	Studie: SIRTEX	Nein	Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin	Nein	Keine
Hilke Vorwerk	Universitätsklinikum Gießen/Marburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hochpräzisionsstrahlentherapie beim HCC	Nein	keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimmenthaltung
Thomas Brunner	Universitätsklinikum Magdeburg	Nein	Nein	Vortrag: Bayer, Merck, AZ, MSD	Nein	Studie: Siemens	Nein	DEGRO, ESTMO	Nein	keine
Elke Hammes	Lebertransplantierte e.v. Ansbach	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplantierte	Nein	keine
Jutta Riemer	Lebertransplantierte e.V. Bielefeld	Nein	Nein	BW	Nein	Nein	Nein	DTG	Nein	Keine
Arndt Vogel	Universitätsklinikum Hannover	Nein	Advisory board: Roche, Bayer, AstraZeneca, MSD, Lilly, Ipsen	Nein	Autorenschaft: Bayer	Nein	Nein	Keine Angaben	Nein	Stimmhaltung bei Empfehlungen zum Thema Systemtherapie
Thomas Helmburger	München Klinik Bogenhausen	BSG	Nein	SIRTEX	Nein	Nein	Nein	DRG, DEGiR	Nein	Keine
Silvio Nadalin	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Vortrag: Novartis	Nein	Nein	DAF	Nein	DTG	Nein	Keine
Daniel Seehofer	Universitätsklinikum Leipzig	Nein	Olympus, Biocompatibles	Vortrag: Astellas, Bayer, Biocompatibles, Dt. Stiftung Organtransplantation, Merck, Johnson	Nein	Nein	Nein	Hepatobiliäre Transplantationschirurgie	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimmhaltung
				Johnson						
Ch. La Fougère	Universitätsklinikum Tübingen	Berater/Gutachter: GE Healthcare	Nein	Vortrag: SIRTEX	Nein	Studie: GE Healthcare,	Nein	Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin Molekulare Bildgebung und Therapie bei onkologischen Erkrankungen	Nein	Keine
Jörg Albert	Stuttgart, RBK	Nein	Nein	Vortrag Olympus, Medtronic	Medtronic	Olympus, Robert-Bosch-Stiftung	Nein	DGVS, DGIM, Dt. Gesellschaft für Endoskopie	Nein	Nicht stimmberechtigt
Ralf-Thorsten Hoffmann	Universitätsklinikum Dresden	Nein	Terumo, BARD	Terumo, BARD	Nein	Nein	Nein	Vorstand DeGIR	Nein	Nicht stimmberechtigt
Peter Reimer	Klinikum Karlsruhe	Nein	Nein	SIRTEX	Nein	UK Magdeburg, kein Honorar	Nein	DRG-Vorstand Beteiligt an Organisation IR-Kurse	Nein	Nicht stimmberechtigt
Andreas Mahnken	Universitätsklinikum Marburg	Nein	Nein	Vortrag: BTG	Nein	Nein	Nein	Interventionelle Radiologie	Nein	Keine
Peter Huppert	Klinikum Darmstadt bis	Nein	Nein	Guerbert	Thieme	Nein	Nein	Nein	Nein	Nicht stimmb-

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimm-enthaltung
	01.07.2019									erechtigt
Peter Galle	Universitätsklinikum Mainz	Nein	Advisory board: Bayer, SIRTEX, BMS, Eisai, Lilly, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	EASL Leitlinie Hepatologie, HCC	Nein	Stimmhaltung bei Empfehlungen zum Thema Systemtherapie und lokale Therapieverfahren
Michael Bitzer	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Advisory board: Bayer, BMS, Celgene, IPSEN, Eisai, Lilly	Vortrag: FOMF	Nein	Klinische Studien: LKP/PI AstraZeneca, Incyte, Lilly, BMS, Exelixis, AIO	Nein	Fachgesellschaften, Gastroenterologie und gastroenterologische Onkologie, Facharztzubildung	Nein	Keine
Marianne Sinn	Berlin, Charité	Berater: AstraZeneca	Advisory Board: Sanofi Studie: Roche, Leo Pharma, MSD, Servier,	Nein	Nein	MSD, BMS, Servier, Bayer Astra Z Sanofi, Roche	Nein	DGHO, AIO Pankreaskarzinom	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimmhaltung
			AstraZeneca, Incyte, Bayer, BMS							
Alexander Stein	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Nein	Advisory Board: Servier, MSD, AstraZeneca, Sanofi, Roche, Merck, BMS, Amgen	Vortrag: Servier, AstraZeneca, Sanofi, Roche, Merck, BMS	Nein	Studie: DKG Bundesausschuss Servier, Merck, BMS	Nein	DGHO, AIO, ESMO, ASCO Gastrointestinale TUmore	Nein	Stimmhaltung bei Empfehlungen zum Thema Systemtherapie
Marcus-Alexander Wörns	Universitätsklinikum Mainz	Abbvie, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Roche Fehlende Angaben	MSD, Gilead, Jansen	Keine Angabe	Nein	Abbvie, Bayer, BMS, Eisai, AstraZeneca, Gilead	Nein	DGVs, GASL, EASL, AIO, etc.	Nein	Nicht stimmberechtigt
Ruben Plentz	Klinikum Bremen-Nord, davor Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Advisory Board: Bayer, BMS, Ipsen, Novartis, Roche,	Nein	NEin	Lilly	Nein	DGVs, AIO, ESMO, DGIM	Nein	Keine
Henning Wege	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Nein	Advisory Board: Bayer, roche, Lilly, Eisai, BMS Systemtherapie HCC	Vortrag: Eisai	Nein	Studien: Bayer, Lilly, Roche, BMS, Beigene, Pfizer	Nein	DGVs, EASC, AIO Gastroenterologie	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/	Wissenschaftliche oder	Stimmhaltungen
Philipp Lenz	Universitätsklinikum Münster	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGVS, DÄGFA, DEGUM, Dt. Gesell. Für Palliativmedizin Gastrointestinale Onkologie	Nein	Keine
Ulrike Ritterbusch	Universitätsklinikum Essen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP, DHPV, DKG, AEM Sterbehilfe	Nein	Keine
Reina Tholen	Deutschen Bundesverband für Physiotherapie e.V., Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ebw-Netzwerk	Nein	keine
Jürgen Körber	Universitätsklinikum Bad Kreuznach	Gutachter: Ärztekammer	Nein	Vortrag: DRV-Bund	Nein	Nein	Nein	Rehawissenschaften	Nein	keine
Ch. Stoll	Klinikum Herzhöhe, Bayreuth	Nein	Nein	Vortrag: TKK/DKG	Nein	Nein	Nein	DKG, BKG, DGHO, ESMO Supportive Onkologie	Nein	Keine
Maike Vesely	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AG der DKG	Nein	Keine
Andreas Stengel	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGUM Psychoonkolo	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ g	Wissenschaftliche oder	Stimm-enthaltung
Gabi Köntgen	Ubbo-Emmius-Klinik	Nein	Nein	Vortrag: Roche	Nein	Nein	Nein	Brustkrenzentr en Onkologische Pflegeberatung	Nein	Keine
Oliver Waidmann	Universitätsklinikum Frankfurt	Bayer, BMS, Eisai	Ipsen, Roche	Nein	Nein	Bayer, BMS, Eisei	Nein	AIO	Nein	Nicht stimmberechtigt
Johann Ockenga	Klinikum Bremen Nord	Fresenius Kabi	Merz, Falk,	Falk	Nein	DLR Ernährung und Sport bei Malignomen	Nein	Präsident der DGEM	Nein	Keine
Taubert, Anne	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	DVSG	Nein	Nein	Nein	DVSG, ASO	Nein	Keine
Dietrich von Schweinitz	LMU, München	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GPOH Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie	Nein	keine
David Krug	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Nein	Nein	Vortrag: MSD, European School of Oncology, Merck	Nein	Nein	Nein	DEGRO, ARO, DKG, DGS, RCS Mammakarzin	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/om	Wissenschaftliche oder	Stimmhaltung
Eleni Gkika	Universitätsklinikum Freiburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Nein	keine
Johanna Ringwald	Universitätsklinikum Tübingen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Psychoonkologie	Nein	Keine
Kerstin Paradies	KOK Hamburg	Nein	AstraZeneca	AstraZeneca (Reisekosten)	Nein	Nein	Nein		Nein	Keine
Oliver Micke	Franziskus Krankenhaus Bielefeld	Nein	Clinigen	Clinigen	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DKG, AG PRIO, BVDST, DEGRO	Nein	Keine
Barbara Schellhaas	Universitätsklinikum Erlangen	Nein	Nein	Nein	Nein	DEGUM	Nein	DEGUM	Nein	Keine

14. Literatur

1. Howick, J., et al., *The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)*. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, 2011. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
4. Kao, Y.H. and J.K. Chiang, *Effect of hospice care on quality indicators of end-of-life care among patients with liver cancer: a national longitudinal population-based study in Taiwan 2000-2011*. BMC Palliat Care, 2015. 14: p. 39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286505>
5. Higashi, T., *Lessons learned in the development of process quality indicators for cancer care in Japan*. Biopsychosoc Med, 2010. 4: p. 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990721/pdf/1751-0759-4-14.pdf>
6. Higashi, T., et al., *Establishing a quality measurement system for cancer care in Japan*. Jpn J Clin Oncol, 2013. 43(3): p. 225-32. <https://academic.oup.com/jjco/article/43/3/225/837911>
7. Iwamoto, M., F. Nakamura, and T. Higashi, *Monitoring and evaluating the quality of cancer care in Japan using administrative claims data*. Cancer Sci, 2016. 107(1): p. 68-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724820/pdf/CAS-107-68.pdf>
8. Scottish Cancer Taskforce National Cancer Quality Steering Group. *HepatoPancreatoBiliary Cancer. Clinical Quality Performance Indicators*. 2020 [12.10.2020]; Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx.