

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

Version 5.1 – November 2024
AWMF-Registernummer: 032-053OL

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst zwei Tumorentitäten. Die letzte Version der Leitlinie wurde im August 2023 veröffentlicht.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich beim Hepatozellulären Karzinom zur S3-Leitlinie von 2023:

Es wurde die neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung) anstelle der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung eingeführt und die NASH wurde dementsprechend zu MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) umbenannt.

Histopathologische Diagnostik (Kapitel 3.2): Die Bedeutung der bioptischen Sicherung wird bei der nicht-zirrhatischen Leber als zentraler Bestandteil der Diagnosestellung empfohlen und bei der zirrhatischen Leber wird die Bedeutung gestärkt. In der palliativen Situation wird eine bioptische Sicherung empfohlen.

- **Systemtherapie (Kapitel 3.5):**
 - Ergänzung der bereits bekannten Therapieoptionen um die Durvalumab-Monotherapie.
 - In einer Child-Pugh B Situation (bis 8 Punkte) wird nun neben Sorafenib auch Lenvatinib empfohlen.
 - Eine Kombination aus einer lokoregionären Therapie und einer Systemtherapie im Stadium BCLC B kann derzeit nicht empfohlen werden.
 - Pädiatrische Patienten in einer fortgeschrittenen Situation sollten in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich bei den biliären Karzinomen zur S3-Leitlinie von 2023:

- **Risikofaktoren (Kapitel 4.1): Das Lynch-Syndrom und BRCA-Keimbahnmutationen werden neu als Risikofaktoren benannt.**
- **Systemtherapie (Kapitel 4.5):**
 - Pembrolizumab wird als Alternative zu Durvalumab in der Kombination mit der Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin in der Erstlinie empfohlen. Eine molekulare Charakterisierung des Tumors und eine Vorstellung im molekularen Tumorboard sollte spätestens bis zur Entscheidung über die Zeitlinientherapie erfolgen.
 - Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen wird ab der Zweitlinie alternativ zu Pemigatinib der FGFR-Inhibitor Futibatinib empfohlen.

Das Kapitel **Supportivtherapie** bezog sich schon in den vorherigen Versionen auf beide Tumorentitäten und wurde bei diesem Update nun an das Ende gestellt ([Kapitel 5](#)).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im [Kapitel 8.2](#)

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	1
1 Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1 Herausgeber	6
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	6
1.3 Finanzierung der Leitlinie	6
1.4 Kontakt	6
1.5 Bisherige Änderungen an der Version 5	6
1.6 Zitierweise	6
1.7 Besonderer Hinweis	7
1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	7
1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.10.1 Koordination	10
1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
1.11 Abkürzungsverzeichnis	10
2 Einführung	21
2.1 Geltungsbereich und Zweck	21
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	21
2.1.2 Adressaten	21
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	22
2.2 Grundlagen der Methodik	22
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	22
3 Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	24
3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	24
3.1.1 Risikofaktoren und Früherkennung	24
3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos	26
3.1.3 Vorsorgeuntersuchung	27

3.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik.....	28
3.2.1	Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms	28
3.2.2	Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie	28
3.2.3	Molekulare Diagnostik	29
3.3	Bildgebende Diagnostik.....	29
3.3.1	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?.....	29
3.3.2	Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC.....	30
3.3.3	Diagnostikalgorithmus.....	30
3.3.4	Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)	32
3.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	32
3.4.1	Operative Therapieverfahren	33
3.4.2	Interventionelle Therapieverfahren	38
3.4.3	Stereotaxie	40
3.4.4	Nachsorge und Erfolgskontrolle	41
3.4.5	Therapiealgorithmus.....	42
3.5	Systemtherapie	44
3.5.1	Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC	44
3.5.2	Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC	44
3.5.3	Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C	45
3.5.4	Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie.....	45
3.5.5	Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC.....	46
3.5.6	Fibrolamelläres Karzinom.....	47
3.5.7	Kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (c(ombined) HCC/CCA)).....	48
3.5.8	Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie.....	48
3.5.9	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	48
3.5.10	HCC bei Kindern und Jugendlichen	49
4	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	50
4.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung.....	50
4.1.1	Risikofaktoren	50
4.1.2	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	51
4.1.3	Früherkennung	51
4.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik.....	52

4.2.1	Typisierung und Staging von biliären Karzinomen	52
4.2.2	Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms	53
4.2.3	Molekulare Diagnostik	53
4.3	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	55
4.3.1	Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms	55
4.3.2	Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors.....	55
4.3.3	Diagnostikalgorithmus.....	55
4.3.4	Endoskopische Diagnostik	57
4.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	58
4.4.1	Resektion	58
4.4.2	Lebertransplantation.....	59
4.4.3	Interventionelle Therapieverfahren	59
4.4.4	Endoskopische Therapieverfahren	60
4.4.5	Stereotaxie	60
4.4.6	Nachsorge	61
4.5	Systemtherapie	61
4.5.1	Adjuvante Therapie.....	61
4.5.2	Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	61
4.5.3	Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren.....	61
4.5.4	Palliative Systemtherapie.....	62
4.5.5	Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie	62
4.5.6	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	64
5	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	65
5.1	Ernährung	65
5.2	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA	65
5.3	Integration von Palliativversorgung	65
5.3.1	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA.....	65
5.4	Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA	66
5.5	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie.....	66
5.6	Psychoonkologie	66
5.6.1	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	67

6	Forschungsfragen	68
7	Qualitätsindikatoren	71
8	Anhang.....	74
8.1	Literaturübersichten	74
8.2	Übersicht der Änderungen von Version 4 zur Version 5.....	74
8.3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	81
8.3.1	Koordination.....	81
8.3.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	82
8.3.3	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	86
8.3.4	Arbeitsgruppen.....	86
8.3.5	Patientenbeteiligung	88
8.4	Grundlagen der Methodik.....	88
8.4.1	Schema der Evidenzgraduierung	88
8.4.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	89
8.4.3	Statements	92
8.4.4	Expertenkonsens (EK)	92
9	Tabellenverzeichnis	93
10	Abbildungsverzeichnis	94
11	Literaturverzeichnis	95

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Bisherige Änderungen an der Version 5

Version 5.1 (November 2024): Korrektur der Up-to-7 Kriterien in der [Tabelle zu den gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation](#).

1.6 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 5.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-053OL
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>;
Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.7 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

Redaktioneller Hinweis

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

1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Langversion der Leitlinie
- Foliensatz
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabellen

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/>)
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv des Leitlinienprogramms Onkologie unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> und im Leitlinienarchiv der DGVS unter: <https://www.dgvs.de/leitlinien/onkologie/hepatozellulaeres-karzinom-und-biliaere-karzinome/?archiv=true> abrufbar.

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

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



iOS App



Android App



1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertretener Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. Sabrina Groß

Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie Medizinische Klinik

Universitätsklinikum Tübingen

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 11](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

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

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
5-FU	5-Fluorouracil
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFP	α -Fetoprotein
AFP-L3	Lektin reaktives Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AK	Antikörper

Abkürzung	Erläuterung
ALT	Alanine Aminotransferase
aMAP	age, male, albumin, bilirubin, platelets
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST/Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BD	biliäre Drainage
bds	beiderseits
BiIIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie
BMI	Körpermasseindex
BRAF-Inhibitor	B-Raf Inhibitor
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CC	Cholangiokarzinom
CCA	Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation

Abkürzung	Erläuterung
CECT	Contrast-enhanced CT
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CI	Konfidenzintervall
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Calcineurininhibitor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CR (eng)	Complete Response
CT	Computertomographie
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4-Blocker	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CU-HCC	Chinese University-HCC (Risikoscore)
CUP	Cancer of Unknown Primary
d. h.	das heißt
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DCP	Diphencyprone
DCR	Disease Control Rate
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Abkürzung	Erläuterung
DHC	Ductus Choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DWI	Diffusion-weighted imaging
EASL	European Association for the Study of the Liver
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
ELTR	European Liver Transplant Registry
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTIC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire
EQD2	Äquivalenzdosis von 2 Gy
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
ESCALAP	Erlanger Synopsis for Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Lesion Assessment in Patients at Risk
ESMO	European Society of Medical Oncology
ETC	Extended Toronto Criteria
EUS-(FNA)	Endosonographischer Ultraschall - (Feinnadelaspiration)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)
FDG	Fluorodesoxyglucose
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie

Abkürzung	Erläuterung
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomografie
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FIB-4	Fibrosis-4
FLC	Fibrolamelläres Karzinom
FLIP	Fatty Liver: Inhibition of Progression
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
FOLFOX	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-I-N	Guidelines International Network
GAG-HCC	Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC
GALAD	Gender, Age, Alpha-Fetoprotein L3%, Alpha-Fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin
GB-CA	Gallenblasenkarzinom
GCP	Good Clinical Practice
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic Acid
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HAI	Hepatische arterielle Infusion
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen

Abkürzung	Erläuterung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta
HepPar1	Hepatocyte Paraffin 1
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2
HR	Hazard ratio
HRQL	health related quality of life
HSP70	Hitzeschockprotein 70
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IFNa	Interferon alfa
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
ILCA	International Liver Cancer Association
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	Irreversible Elektroporation
iRFA	Intraduktale Radiofrequenzablation
ITT	Intention To Treat
JIS	Japan Integrated Staging Score

Abkürzung	Erläuterung
k. A.	keine Angabe
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankheit
KM	Knochenmetastase
LA	Leitlinienadaptation
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LI-RADS TR	LI-RADS Treatment Response
LiMax	Maximum liver function capacity
LL	Leitlinie
LoE	Level of evidence
LTx	Lebertransplantation
MARS	Molecular-Adsorbent-Recirculating-System
MASH	Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease
MDR	medium dosed rate (dt.: mittlere Dosierungsrate)
MPH	Master of Public Health
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)

Abkürzung	Erläuterung
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MWA	Mikrowellenablation
n. a.	nicht angegeben
n.s.	not significant
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRS	Nutritional Risiko Score
NT	Nicht transplantabel
NTRK	Neurotrophen Tyrosinkinasen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OL	Office des Leitlinienprogramms Onkologie (c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
OP	Operation
OR	Odds Ratio
ORN	Osteoradionekrose
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAGE-B	Platelet Age Gender-HBV
PAS	Periodic acid-Schiff (Perjodsäure Schiffsche Reagenz-Färbung)
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PBD	Präoperative biliäre Drainage
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom

Abkürzung	Erläuterung
PD	Progressive disease
PD1	Programmed cell death protein 1
PDT	Photodynamische Therapie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PR	Partial remission, partielle Remission
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Progressive Disease
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
pTNM	pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
PV	Portalvene
PZK	Patientenzentrierte Kommunikation
QALY	Quality-Adjusted Life Years, Qualitätskorrigierte Lebensjahre
QI	Qualitätsindikator
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced Liver Disease
RNA	Ribonukleinsäure

Abkürzung	Erläuterung
RR	Risk ratio (relative risk)
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SD	stable disease
SEMS	Selbstexpandierende Metallgitterstents
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SR	Systematischer Review
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
SVR	Substained Virological Response
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TTD	Time to Deterioration
TTP	Time To Progression
Tx	Transplantation
UCSF	University of California, San Francisco
UICC	UICC (Union internationale contre le cancer)-Klassifikation
UNOS	United Network of Organ Sharing

Abkürzung	Erläuterung
US	Ultraschall
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

2.1.2 Adressaten

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

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

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, maximal aber 12 Monate gültig (August 2025). Bei dringendem Änderungsbedarf zwischen den jährlichen Updates werden diese im Rahmen von Amendments durchgeführt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/uebersicht>) und den Seiten der AWMF (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in [Kapitel 8.4](#) dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 23.05.2023 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte oder online über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ angegeben. Unmittelbar vor der Konsensuskonferenz erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel 12.1 aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Vortragstätigkeiten, Autoren-/oder Coautorenschaften und Forschungsvorhaben wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.

- Wurde ein geringer Interessenkonflikt auf einem Themenfeld festgestellt, konnte der Mandatsträger nicht allein eine AG-Leitung übernehmen, sondern erhielt einen weiteren Mandatsträger ohne Interessenkonflikte zur Seite gestellt.
- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt. Bei einem moderaten Interessenkonflikt konnte keine Leitungsfunktion in diesem Bereich übernommen werden.
- Eigentümerinteressen wurden als hoher Interessenkonflikt eingestuft. Dies war jedoch bei keinem Mandatsträger der Fall.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

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.

Die Angaben wurden durch die Koordinatoren der Leitlinie (Prof. Nisar Malek, Prof. Michael Bitzer, Dr. Sabina Groß, Julia Ott und Dr. Jamila Gebert) im Team diskutiert und bewertet. Bei unklaren Angaben erfolgte die Rückfrage bei dem Mandatsträger. Der Vorschlag der Koordination zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorlagen, wurden die Ergebnisse mit und ohne Enthaltungen publiziert. Für die Festlegung der Konsensusstärke war das Ergebnis mit Enthaltung entscheidend. In der Sensitivitätsanalyse der elektronischen Abstimmung ergab sich jedoch bei keiner Empfehlung ein relevanter Unterschied im Ergebnis mit und ohne Enthaltungen.

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

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

3 Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

3.1.1 Risikofaktoren und Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.1	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.
	GoR: ST LoE: 1 Quellen: [1]
3.2	Patienten mit einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte ab einem PAGE-B Score von 10 eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [2] ; [3]
3.3	Bei fortgeschrittener Fibrose mit chronischer HCV-Infektion sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, auf der Grundlage einer anderen, nicht-viralen Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, MASH und MASLD

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
HCVohne Zirrhose SVR nach DAAD	Insgesamt	1,3 %	Kanwal 2020 [4] ,
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,6 %	
	Keine fortgeschrittene Leberfibrose	0,4 %	
HCV-Zirrhose SVR nach DAAD	Insgesamt	2,3%	Kanwal 2020 [4] ,
	Persistierende fortgeschrittene Leberfibrose*	6,5%	
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,9 %	

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
HBV	HBsAg-Trägerstatus**	0,03-0,07 %	Raffetti 2016 [5],
	Chronische HBV ohne Zirrhose (unbehandelt) **	0,12 %	
	Chronische HBV mit Zirrhose (unbehandelt) **	2,03 %	Raffetti 2016 [5],
	Chronische HBV ohne Zirrhose (behandelt)	0,01-1,4 %	Papatheodoridis 2015 [6],
	Chronische HBV mit Zirrhose (behandelt)	0,9-5,4 %	Papatheodoridis 2015 [6],
MASH	MASH mit Zirrhose und mit hohem FIB-4***	1,36 %	Kanwal 2018 [7],
	MASH mit Zirrhose und normalem FIB-4	0,48 %	Kanwal 2018 [7],
	MASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4	0,04 %	Kanwal 2018 [7],
	MASH ohne Zirrhose und normalem FIB-4	0,004 %	Kanwal 2018 [7],
MASLD	Ohne Leberfibrose	0,001 %	Simeone 2017 [8],
	Fortgeschrittene Leberfibrose	0,03 %	Orci 2022 [9],
	Ohne Zirrhose	0,03%	
	Zirrhose	3,78 %	
	Ohne Leberfibrose	0,07 %	Björkstom 2022 [10]
	Alkohol-assoziierte Leberzirrhose (ALD)	1,0%	Huang 2023 [11]
<p>*Die Berechnung des FIB-4-Scores erfolgt anhand folgender Formel: $\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT (U/l)} / [\text{Thrombozytenzahl (109/l)} \times \sqrt{\text{GPT (U/l)}}]$. Das Risiko für eine fortgeschrittene (\geq Metavir F3) Leberfibrose wurde durch einen FIB-4-Score $> 3,25$ definiert; bei einem FIB-4-Score $< 1,45$ ist eine fortgeschrittene Leberfibrose unwahrscheinlich; bei einem FIB-4-Score zwischen 1,45-3,25 erfolgt zusätzlich die Bestimmung des APRI-Score ($\geq 1,5$: hohes Risiko; $< 1,5$: geringes Risiko) zur Risikobewertung.</p> <p>**Daten für Europa.</p> <p>*** definiert als ein FIB-4-Score $\geq 2,67$</p>			

3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos

3.1.2.1 Primäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.4	<p>Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollen gegen Hepatitis-B-Virus geimpft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat, • alle Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden, • alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät, • alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.1.2.2 Sekundäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.5	<p>Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden - bei einer chronischen Hepatitis-Virusinfektion mittels einer antiviralen Therapie -, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
3.6	<p>Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.</p>
	<p>GoR: B LoE: 2 Quellen: [12]; [13]; [14]; [15]</p>
3.7	<p>Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
3.8	<p>Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.1.2.3 Tertiäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.9	Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.10	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.1.3 Vorsorgeuntersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.11	Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [16]
3.12	Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.13	Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [16] ; [17] ; [18]
3.14	Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.
	GoR: 0 LoE: 1 Quellen: [19]
3.15	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibrosestadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen.
	GoR: B LoE: 3 Quellen: [20] ; [21]

3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.16	In der nicht-zirrhatischen Leber soll eine bioptische Sicherung erfolgen. In der zirrhatischen Leber in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten oder in der palliativen Situation sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.2.1 Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.17	Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sollten zum einen Sonderformen (z.B. fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/iCCA)) und wenn möglich auch das frühe HCC vom progredienten HCC und prämaligen Läsionen unterschieden werden. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.2.2 Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.18	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.19	Wenn die Diagnose eines HCCs nicht mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden kann, sollen in Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild weitere, insbesondere immunhistologische und/oder molekularpathologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.20	Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.3 Bildgebende Diagnostik

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

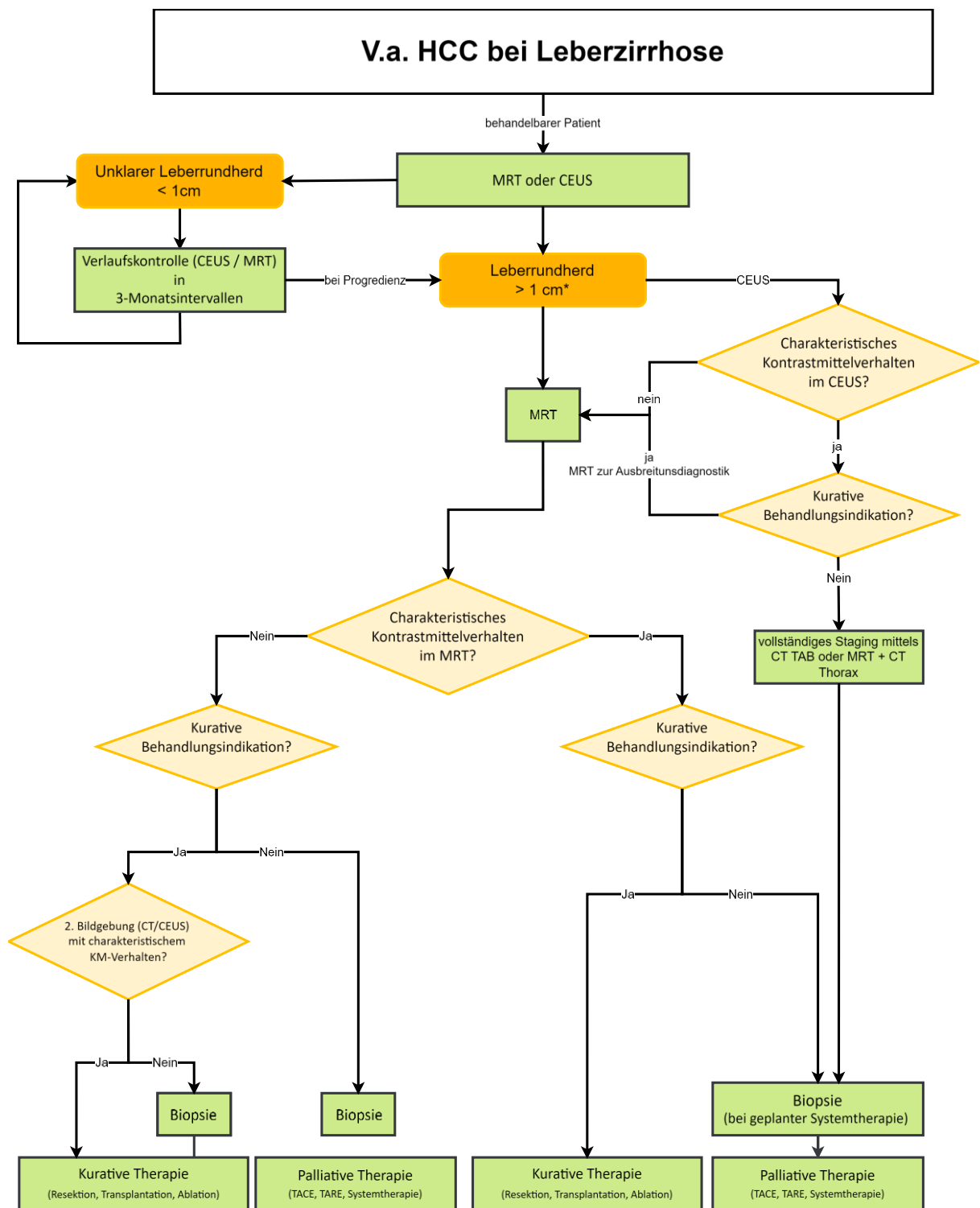
Nr.	Empfehlungen/Statements
3.21	Die Sonographie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.22	Bildgebend soll das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und spätvenösen Phase im kontrastverstärkten MRT oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostiziert werden. Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [22] ; [23] ; [24] ; [25] ; [26] ; [27]
3.23	Ein triphasisches CT (späterarterielle/portalvenöse/spätvenöse Phase) oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.3.2 Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.24	<p>Das Staging eines HCCs soll ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten.</p> <p>Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich ein nativer CT-Thorax ergänzt werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements			
3.25	<p>Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3 Monatsintervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [28]</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 4	Quellen: [28]
GoR: B	LoE: 4	Quellen: [28]		
3.26	<p>Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [28]</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 4	Quellen: [28]
GoR: B	LoE: 4	Quellen: [28]		
3.27	<p>Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			



Legende :
* Staging mittels CT-Thorax zur Komplettierung

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC

3.3.4 Staging Systeme (Clp, TNM, Okuda, BCLC etc.)

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.28	Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34] ; [35] ; [36] ; [37] ; [38]
3.29	Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM-Klassifikation verwendet werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.30	Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.31	Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen vor einer Behandlung und bei Änderung der Therapiestrategie in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1 Operative Therapieverfahren

3.4.1.1 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.32	Patienten mit einem kurativ behandelbaren Hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.33	Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden. Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation

	Solitärer Knoten	Mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation
	keine extrahepatischen Manifestationen (cN0M0) keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)		
matchMELD-Standardkriterien (Bundesärztekammer)	≥ 2cm und ≤ 5cm	2-3 Herde: ≥ 1cm und ≤ 3cm	
Mailand-Kriterien [39]	≤ 5 cm	Max 3 Herde ≤ 3cm	> 70%
Up-to-7 Kriterien [40]	≤ 6 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70%
UCSF-Kriterien [41]	≤ 6,5 cm	Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und ein maximaler addierter Tumordurchmesser ≤ 8 cm	> 70%

Tabelle 4: Definitionen

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

3.4.1.1.1 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.34	Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.35	Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden. Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.36	Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Wenn Patienten älter als 65 Jahre sind, sollte die Indikation zur Lebertransplantation allerdings besonders sorgfältig geprüft werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.1.2 Bridging-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.37	Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.38	Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [42] ; [43] ; [44]
3.39	Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [42] ; [43] ; [44]
3.40	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation geprüft werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [45] ; [46]

3.4.1.1.3 Downstaging

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.41	Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt. Außerhalb der UCSF-Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden.
	GoR: 0 LoE: 1 Quellen: [43] ; [47] ; [48] ; [49] ; [50] ; [51] ; [52] ; [53] ; [54] ; [55]
3.42	Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.1.4 Nachsorge nach Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.43	Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.2 Resektion**3.4.1.2.1 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose**

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.44	Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.2.2 Nachsorge beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.45	Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.2.3 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.46	Bei einem singulären HCC-Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC-Knoten > 3 cm zu.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.47	Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.48	Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Besonders bei zukünftigen Lebertransplantations-Patienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.1.2.4 Nachsorge nach Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.49	Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [56] ; [57] ; [58] ; [59] ; [60] ; [61]

3.4.2 Interventionelle Therapieverfahren

3.4.2.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements	
3.50	Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
3.51	Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.	
GoR: A	LoE: 1	Quellen: [62] ; [63]
3.52	Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
3.53	Bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension soll, bei einem HCC-Herd > 3 cm und < 5 cm, vor einer Thermoablation chemoembolisiert werden.	
GoR: A	LoE: 2	Quellen: [64] ; [65] ; [66]

3.4.2.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.54	Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [67] ; [68]
3.55	Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.
	GoR: ST LoE: 2 Quellen: [69]
3.56	Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.57	Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden.
	GoR: ST LoE: 2 Quellen: [68] ; [69]
3.58	Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.59	Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.2.3 Transarterielle Radioembolisation (TARE) / Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.60	Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.
	GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [70] ; [71] ; [72] ; [73]
3.61	Die TARE soll anhand einer personalisierten Dosimetrie („Partitionsmodel“) erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.3 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.62	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte geprüft werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [74] ; [75] ; [76] ; [77] ; [78] ; [79]

3.4.4 Nachsorge und Erfolgskontrolle

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.63	<p>Folgende Kontrollen sind nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus empfohlen mittels mehrphasischer Kontrastmittel-gestützter CT oder dynamischer MRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgskontrolle nach 4-12 Wochen • Erfolgskontrolle nach Abschluss der SBRT frühestens nach 12 Wochen • Verlaufskontrollen im ersten Jahr alle drei Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.64	<p>Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
3.65	<p>Die Remissionsbeurteilung nach Ablation / TACE / TARE soll nach standardisierten Kriterien erfolgen (mRECIST, EASL oder LI-RADS-TR).</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4.5 Therapiealgorithmus

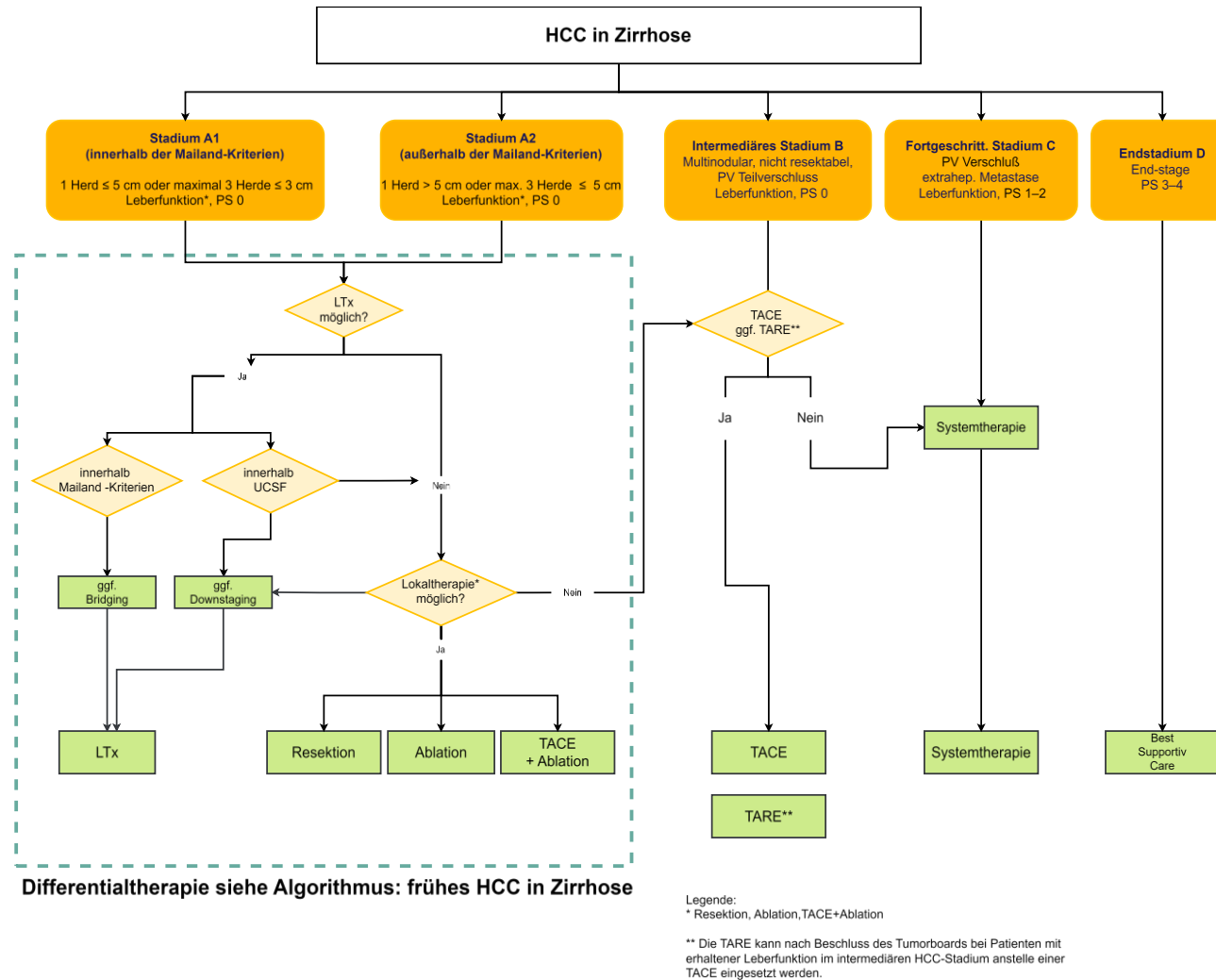


Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose

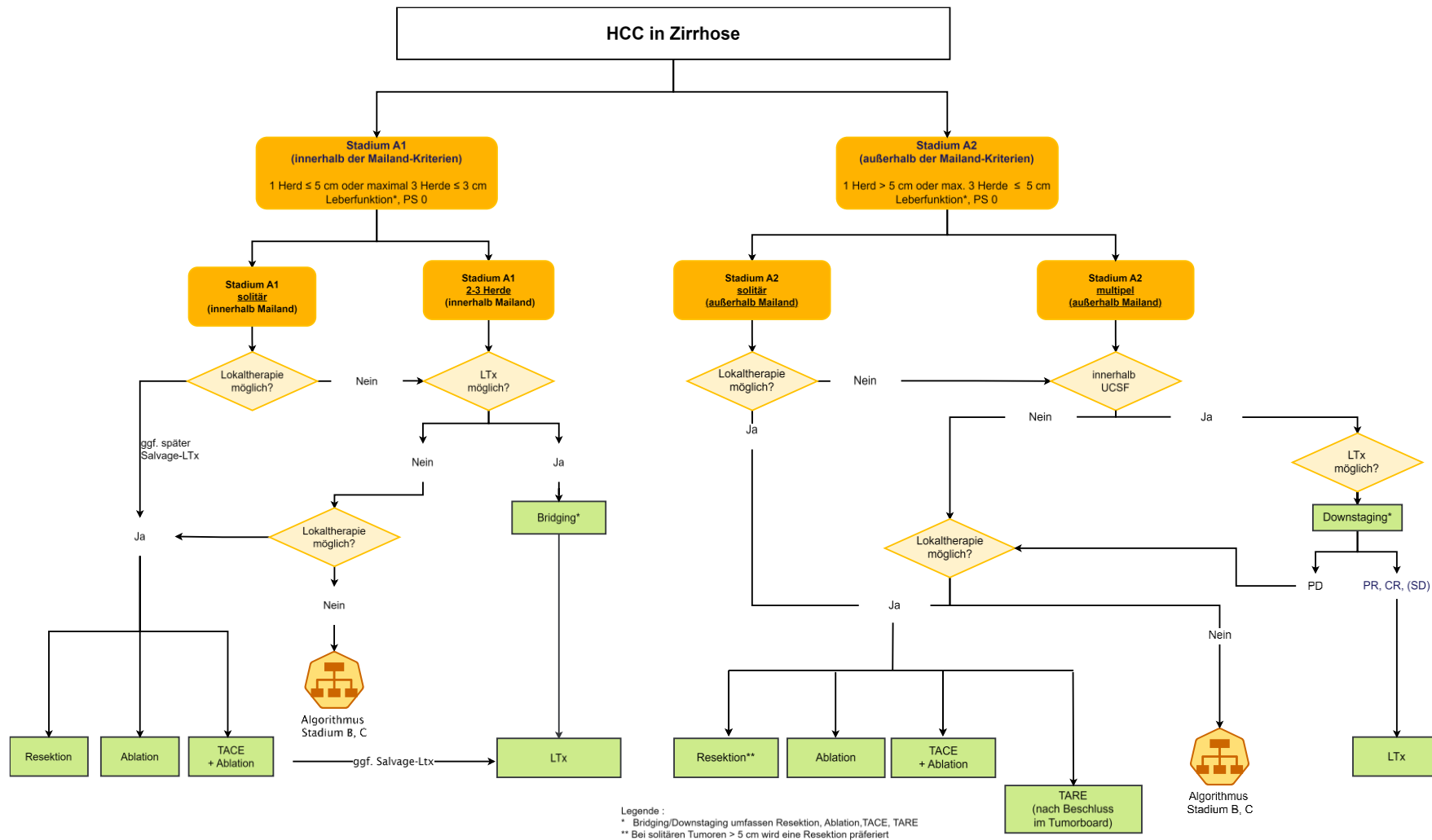


Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2

3.5 Systemtherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements			
3.66	<p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; • die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; • den PD-L1 Antikörper Durvalumab • Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; • den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml. 			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 1,⊕⊕⊕⊖</td> <td>Quellen: [80]; [81]; [82]; [83]; [84]; [85]; [86]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 1,⊕⊕⊕⊖	Quellen: [80] ; [81] ; [82] ; [83] ; [84] ; [85] ; [86]
GoR: ST	LoE: 1,⊕⊕⊕⊖	Quellen: [80] ; [81] ; [82] ; [83] ; [84] ; [85] ; [86]		

3.5.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

Nr.	Empfehlungen/Statements			
3.67	<p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie entweder mit Durvalumab als Monotherapie oder mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 2,⊕⊕⊕⊖</td> <td>Quellen: [80]; [87]; [82]; [86]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 2,⊕⊕⊕⊖	Quellen: [80] ; [87] ; [82] ; [86]
GoR: A	LoE: 2,⊕⊕⊕⊖	Quellen: [80] ; [87] ; [82] ; [86]		

3.5.3 Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.68	Einzelnen HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib angeboten werden.
	GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [88] ; [89] ; [90] ; [91] ; [92] ; [93]
3.69	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.
	GoR: 0 LoE: 2,3 Quellen: [89] ; [90] ; [88] ; [92] ; [91] ; [94] ; [95]
3.70	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.
	GoR: B LoE: 5 Quellen:

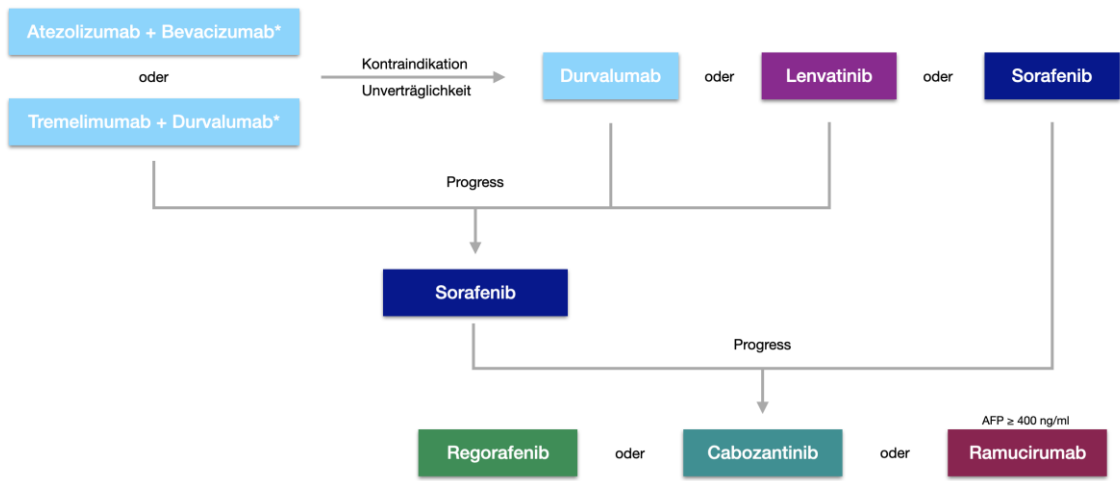
3.5.4 Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.71	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, kann keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Systemtherapie aufgrund der aktuellen Datenlage erfolgen.
	GoR: ST LoE: 2,3 Quellen: [96] ; [97] ; [98] ; [99] ; [100] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.72	<p>Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab +/- Tremelimumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.73	<p>Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.</p> <p>GoR: A LoE: 2 Quellen: [84]; [85]; [106]</p>
3.74	<p>Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.75	<p>Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden.</p> <p>Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.76	<p>Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p> <p>GoR: 0 LoE: 2,3 Quellen: [107]; [108]; [109]; [110]; [111]; [112]</p>

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



* Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Möglichkeiten der Erstlinientherapie

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen

3.5.6 Fibrolamelläres Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.77	<p>Für das fibrolamelläre HCC (fIHCC) gibt es bisher keine Phase-II oder -III-Studien aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.</p> <p>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.</p>
GoR: ST	LoE: 5
Quellen:	

3.5.7 Kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (c(ombined) HCC/CCA)

Nr.	Empfehlungen/Statements			
3.78	<p>Für die HCC / CCA Mischtumoren (combined or mixed HCC and CCA; cHCC-CCA) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien, aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.</p> <p>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 5</td> <td>Quellen:</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 5	Quellen:
GoR: ST	LoE: 5	Quellen:		
3.79	<p>In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte bei der Diagnose eines cHCC-CCA eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			

3.5.8 Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.80	<p>Wenn Tumoren ohne Fernmetastasen primär nicht als kurativ eingeschätzt wurden und ein Ansprechen unter einer Tumorthherapie zeigen, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären potentiell kurativen Therapie erfolgen.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.5.9 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.81	<p>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 Auswertepinzipien von RECIST 1.1 und mRECIST, sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.5.10 HCC bei Kindern und Jugendlichen

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.82	Patienten <18 Jahre sollen einem pädiatrisch onkologischen Zentrum zugewiesen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.83	In einer fortgeschrittenen Situation bei pädiatrischen Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte bei der Diagnose eines HCC eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

4.1.1 Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements			
4.1	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Alkoholabusus • Choledochus-Zysten • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle Cholangitis • Chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Chronische Hepatitis B-Virusinfektion • Chronische Hepatitis C-Virusinfektion • Diabetes mellitus • Leberegel • Leberzirrhose • Nichtalkoholische Fettlebererkrankung • Parasitäre Cholangitiden • Primär sklerosierende Cholangitis • Rauchen • Rezidivierende pyogene Cholangitiden <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 1473 523 1487">GoR: ST</td> <td data-bbox="523 1473 708 1487">LoE: 2</td> <td data-bbox="708 1473 1441 1487">Quellen: [113]; [114]; [115]; [116]; [117]; [118]; [119]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113] ; [114] ; [115] ; [116] ; [117] ; [118] ; [119]
GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113] ; [114] ; [115] ; [116] ; [117] ; [118] ; [119]		
4.2	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis • Diabetes mellitus • Gallenblasenpolypen • Porzellangallenblase • Primär sklerosierende Cholangitis <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 1921 523 1935">GoR: ST</td> <td data-bbox="523 1921 708 1935">LoE: 2</td> <td data-bbox="708 1921 1441 1935">Quellen: [113]; [114]; [117]; [118]; [120]; [121]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113] ; [114] ; [117] ; [118] ; [120] ; [121]
GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113] ; [114] ; [117] ; [118] ; [120] ; [121]		

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.3	Sowohl das Lynch-Syndrom als auch eine BRCA-Keimbahnmutationen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines biliären Karzinoms dar.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.4	Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC sollten regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.5	Patienten mit Gallenblasenpolypen ≥ 10 mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.6	Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallenblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von < 9 mm sollte eine sonographische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6-9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp < 6 mm) erfolgen. *Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen
	Konsensbasierte Empfehlung

4.1.3 Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.7	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

4.2.1 Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.8	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden
	Konsensbasierte Empfehlung
4.9	Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von ‚small duct‘ und ‚large duct‘ Typ erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen

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

4.2.2 Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.10	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.11	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.12	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 6: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA

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

4.3 Bildgebende und endoskopische Diagnostik

4.3.1 Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms

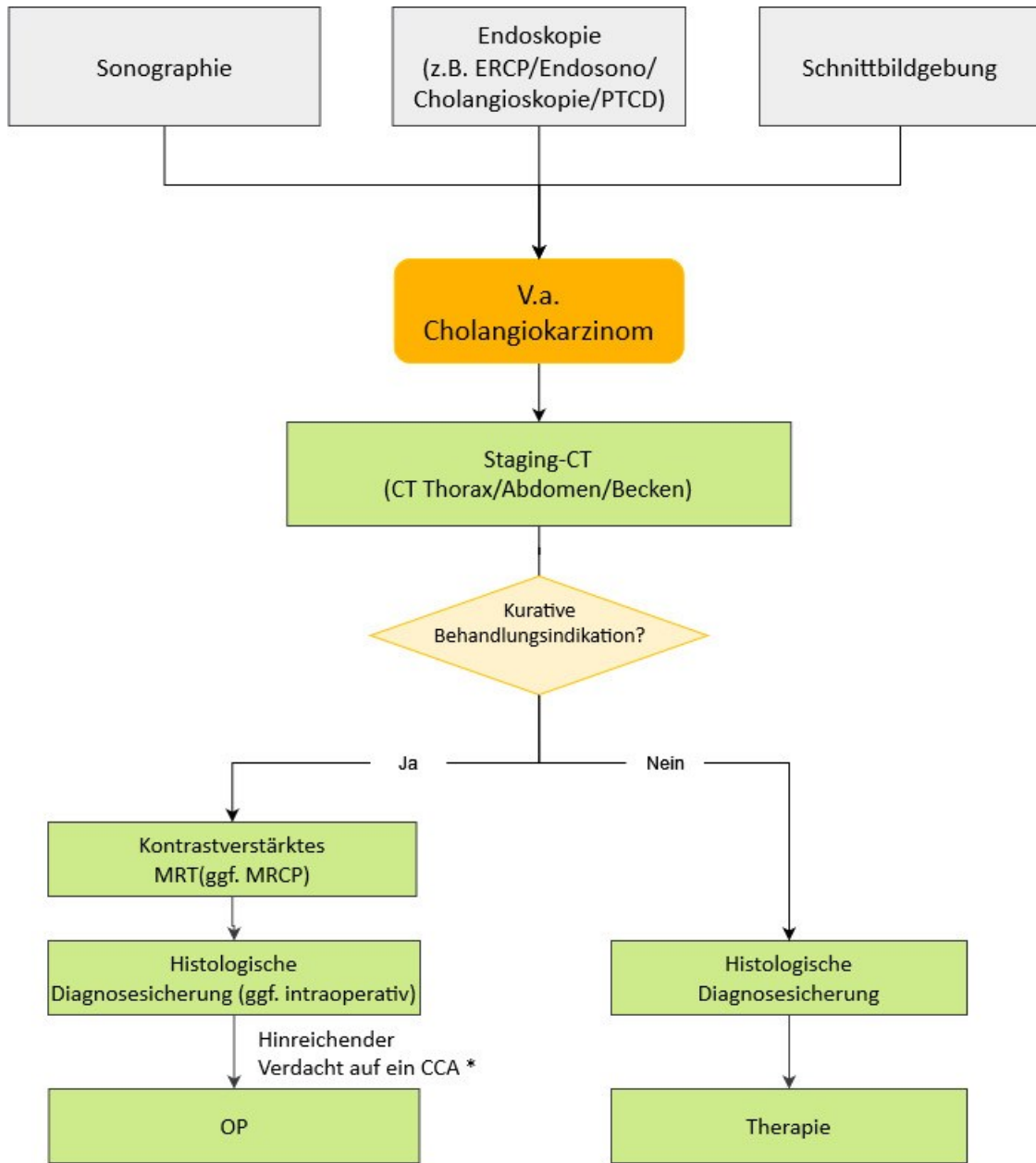
Nr.	Empfehlungen/Statements
4.13	Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V.a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.14	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine dynamische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein mehrphasisches kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. *Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden. CT der Leber in spätarterieller Phase und zusätzlich Abdomen in portalvenöser Phase.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [122]

4.3.2 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.15	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.16	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [122]
4.17	Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung



Legende :

* Ggf. FDG-PET-CT bei V.a. extrahepatischen Befall

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

4.3.4 Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements			
4.18	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 506 523 577">GoR: 0</td> <td data-bbox="526 506 713 577">LoE: 1</td> <td data-bbox="716 506 1436 577">Quellen: [123]</td> </tr> </table>	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [123]
GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [123]		
4.19	Wenn im Rahmen einer ERCP der V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
4.20	Bei V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 949 523 1021">GoR: ST</td> <td data-bbox="526 949 713 1021">LoE: 1</td> <td data-bbox="716 949 1436 1021">Quellen: [124]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [124]
GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [124]		
4.21	<p>Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden.</p> <p>Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			

4.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

4.4.1 Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.22	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.23	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.24	Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.25	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie \geq T1b, soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.26	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.27	Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn hierdurch eine komplette Ablation möglich erscheint.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.2 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	
4.28	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
4.29	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	
GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [125] ; [126]

4.4.3 Interventionelle Therapieverfahren

4.4.3.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.30	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.3.2 Intraarterielle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	
4.31	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	
GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [127] ; [128]

4.4.4 Endoskopische Therapieverfahren

4.4.4.1 Präoperative biliäre Drainagen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.32	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.4.2 Palliative biliäre Drainage

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.33	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegsverschluss angeboten werden. Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.4.3 Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.34	Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.5 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.35	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.4.6 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.36	Nach Resektion/Ablation eines CCA sollte nach 4-12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.5 Systemtherapie

4.5.1 Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.37	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.
	GoR: B LoE: 1 Quellen: [129] ; [130]

4.5.2 Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.38	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.
	GoR: A LoE: 5 Quellen:

4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.39	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

4.5.4 Palliative Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.40	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.
GoR: A	LoE: 2 Quellen: [131] ; [132] ; [133] ; [134] ; [135]

4.5.4.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.41	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab angeboten werden.
GoR: A	LoE: 2, ⊕⊕⊕⊖ Quellen: [131] ; [132] ; [133] ; [134] ; [135] ; [136] ; [137]

4.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.42	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.
GoR: A	LoE: 2,3, ⊕⊕⊕⊖ Quellen: [138] ; [139] ; [140] ; [141]
4.43	In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.44	Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden.
GoR: A	LoE: 3 Quellen: [142] ; [141]

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.45	<p>Immuntherapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.</p> <p>GoR: A LoE: ⊕⊖⊖⊖ Quellen: [143]; [144]</p>
4.46	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.</p> <p>GoR: A LoE: ⊕⊕⊕⊖ Quellen: [145]</p>
4.47	<p>Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.</p> <p>GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [144]</p>
4.48	<p>Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p> <p>GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [146]; [147]</p>

Sequenztherapie beim CCA

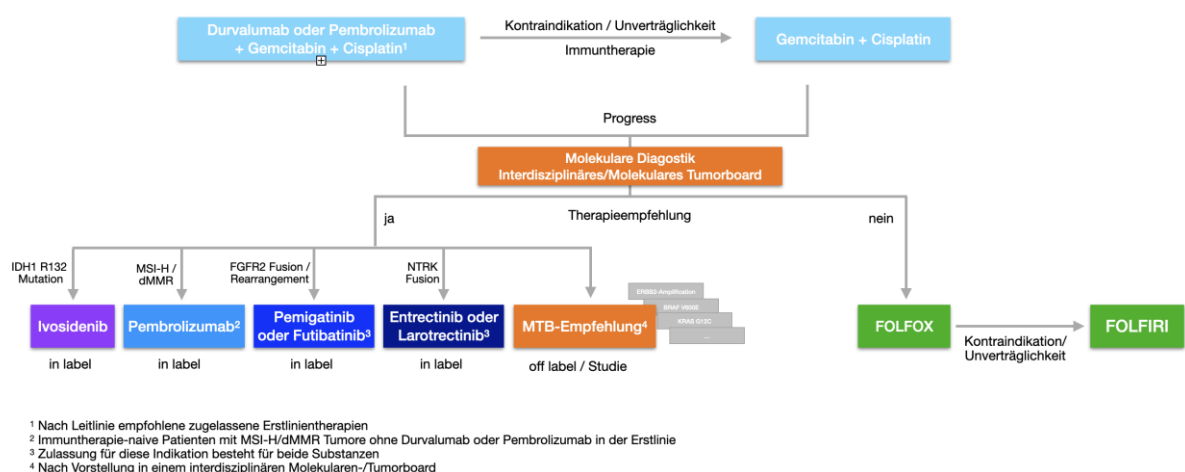


Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

4.5.6 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.49	Bei biliären Karzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 orientieren.
	Konsensbasierte Empfehlung

5 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.1	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.2 Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3 Integration von Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.2	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z.B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Konsensbasierte Empfehlung
5.3	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [148] ; [149] ; [150] ; [151] ; [152] ; [153] ; [154] ; [155] ; [156]

5.3.1 Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.4	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D oder einem biliären Tumor im Stadium IV nach UICC soll eine Palliativversorgung angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.4 Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.5	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.5 Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.6	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
5.7	Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, sollte eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitation angeboten werden. Das rehabilitative Therapieangebot soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.6 Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.8	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.6.1 Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.9	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen.
	Konsensbasierte Empfehlung

6 Forschungsfragen

Tabelle 7: Forschungsfragen zum HCC

Forschungsfrage	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Register-Studie für die HCC-Patienten zum Screening und der Vorsorgeuntersuchungen in allen TU-Zentren	alle HCC Patienten, die in interdisziplinären TU-Boards besprochen werden	-	-	Erfolgte der Einschluss über Screening-Programm (in entsprechenden Zentren)/Zufallsbefunde/Hausarzt Screening/Diagnose aufgrund von Symptomen; Waren (Risiko-) Lebererkrankung vorbekannt, aber es erfolgte kein Screening; Wieviele der HCC Patienten sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung palliativ?
HepReg-Studie als Registerstudie zur SBRT	Alle Patienten, die eine SBRT beim HCC erhalten.	-	-	OS (lokales) PFS QoL Adverse Events
Wieviele Patienten in Deutschland, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten werden mit einer Zweit- und ggf. auch Drittlinientherapie behandelt?	Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die eine Systemtherapie erhalten	-	-	Häufigkeit einer Zweit- und Drittlinientherapie Child-Pugh-Stadium, Verlauf der Leberfunktion unter Therapie QoL Adverse Events OS, PFS
Welche Systemtherapie soll bei Hepatozellärem	Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die eine	Vergleich verschiedener Systemtherapien (A+B, D+T, TKI, Ramucirumab)	-	OS PFS

Forschungsfrage	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Karzinom bei Fettleberzirrhose erfolgen?	Systemtherapie erhalten, und eine Fettleberzirrhose haben			QoL Adverse Events (Leberwertanstieg, Hepatitis)
Welchen Stellenwert hat die SBRT?	Patienten mit lokal begrenzten intrahepatischen Lebermanifestationen	SBRT	TACE, RFA/MWA, TARE	OS (Lokales) PFS QoL Adverse Events
	Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung	SBRT+ Systemtherapie	Systemtherapie	
Welchen Stellenwert haben lokal-ablativen/lokoregionären Therapien im Kontext einer modernen Systemtherapie?	Patienten im Stadium a) BCLC B b) BCLC C	TACE, RFA/MWA, TARE (ggf. TACE+RFA) + Systemtherapie (Immuntherapie)	a) TACE, RFA/MWA, TARE b) Systemtherapie (Immuntherapie)	OS (Lokales) PFS QoL Adverse Events
Identifikation molekularer Biomarker/Targets auf unterschiedlichen molekularen Ebenen	Patienten mit einem HCC, bei denen eine Pathologie vorliegt und die eine Systemtherapie erhalten	Molekulare Diagnostik (Epigenetik, Proteomics, Metabolomics) Acquired-resistance gegen PD/L1 und Drug Antibodies		

Tabelle 8: Forschungsfragen beim biliären Karzinom

Forschungsfrage	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Registerstudie zur SBRT	Alle Patienten, die eine SBRT beim CCA erhalten.	-		OS (lokales) PFS QoL Adverse Events
Welchen Stellenwert hat die TARE in 1st line bei nicht-operablem ICC in Kombination mit Systemtherapie	Patienten mit nicht-operablem intrahepatischen CCA	TARE+ Systemtherapie	Systemtherapie	OS (lokales) PFS QoL Adverse Events
Erreicht die frühe Kombinationstherapie (lokale/systemisch: TARE/Gems-Cis) von iCCi.s.e. downstagingto R0-resection erreicht nach Resektion ähnliche OS wie primär resektables CCA.	Patienten mit primär nicht-operablem intrahepatischen CCA	TARE+ Systemtherapie mit Resektion im Verlauf	Vergleich zu Patienten mit direkt operablem iCCA	OS
Welchen Stellenwert hat die neoadjuvante Systemtherapie bei biliären Tumoren?	Patienten mit operablem biliären Tumor	Neoadjuvante Systemtherapie +Resektion	Resektion alleine	OS PFS, R0-Resektionsrate QoL Adverse Events
Prädiktive Relevanz-Studie von Ko-Mutationen (z.B. FGFR und KRAS/MAPK) etc. Sekundäre Resistenzmechanismen Liquid Biopsies	Patienten mit a) Nachweis von Mutationen (z.B. FGFR und KRAS/MAPK) b) Sekundären Resistenzmechanismen c) Liquid biopsies	Nachweis eines CCA	Histopathologische Standarduntersuchung	Häufigkeit der Diagnosestellung

7 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 9: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Typisierung nach WHO-Klassifikation (seit 2013; in 2020 ergänzt)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation</p> <p>Nenner</p> <p>N1: Alle Patienten mit histologisch gesichertem HCC N2: Alle Patienten mit histologisch gesichertem CCA</p>	<p>4.9</p> <p>Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von ‚small duct‘ und ‚large duct‘ Typ erfolgen.</p>	<p>EK (Konsens) (3.17) EK (Konsens) (4.9)</p> <p>**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Typisierung nach WHO</p> <p>[157]</p>
---	--	---

QI 2: Inhalt Befundberichte HCC (seit 2013)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Staging (nach TNM-Klassifikation) · Typing (nach WHO-Klassifikation) · Grading · Resektionsrand · Status der Umgebungsleber <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation</p>	<p>3.18</p> <p>Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>
---	--	--

QI 3: QI 4 entsprechend Langversion - Vorstellung Tumorkonferenz (seit 2013)

<p>Zähler</p>	<p>3.31</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig prätherapeutische</p>
----------------------	-----------------------------	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner Alle Patienten mit HCC	Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen vor einer Behandlung und bei Änderung der Therapiestrategie in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	Vorstellung in der Tumorkonferenz <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer TK: Gastroenterologe, Pathologe, interventioneller Radiologe, Viszeralchirurg Videokonferenzen sind möglich

QI 4: QI 6 entsprechend Langversion - Vorstellung Tumorkonferenz nach TACE (modifiziert 2020)

Zähler Patienten des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz nach zwei Behandlungszyklen Nenner Alle Patienten mit HCC und TACE	<u>3.59</u> Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Vorstellung in der Tumorkonferenz nach TACE
--	---	---

QI 5: QI 7 entsprechend Langversion - mRECIST-/EASL-Klassifikation nach TACE (modifiziert 2020)

Zähler Patienten des Nenners mit Beurteilung der Remission mittels mRECIST- oder EASL-Klassifikation Nenner Alle Patienten mit HCC und TACE	<u>3.65</u> Die Remissionsbeurteilung nach Ablation / TACE / TARE soll nach standardisierten Kriterien erfolgen (mRECIST, EASL oder LI-RADS-TR).	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Verwendung der mRECIST- oder EASL-Klassifikation nach TACE
--	---	--

QI 6: QI 8 entsprechend Langversion - Bridging-Therapie (neu 2020)

Zähler	<u>3.38</u>	A, LoE 1 **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Bridging-Therapie bei Patienten
---------------	-------------	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Patienten des Nenners, die eine Bridging-Therapie erhalten haben</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC (BCLC A), Child A auf der Transplantationswarteliste</p>	<p>Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.</p>	<p>mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bridging: Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) • BCLC A: • ECOG (PS): 0-2 • Child-Pugh A bis C • Singulärer Tumor > 2cm oder frühe multifokale Erkrankung mit bis zu 3 Tumoren < 3cm

QI 7: QI 9 entsprechend Langversion - Inhalt Befundberichte CCA (neu 2020)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners, bei denen ein histopathologischer Befundbericht mit folgenden Angaben vorliegt: · Staging (TNM-Klassifikation) · Typing (WHO-Klassifikation) · Grading · Resektionsrand (R-Klassifikation) · Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (C22.1): Status der nicht-tumorösen Leber</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit CCA und Resektion oder Explantation</p>	<p><u>4.10</u></p> <p>Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>
---	---	--

8 Anhang

8.1 Literaturübersichten

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2 Übersicht der Änderungen von Version 4 zur Version 5

Tabelle 10: Änderungen gegenüber Version 4.0

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
Änderungen in den Kapiteln zum Hepatozellulären Karzinom			
3.3	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Bei fortgeschrittener Fibrose sollte HCV-Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann ein solches Screening ebenfalls angeboten werden.</p>	3.3.	<p>Konsensbasierte Empfehlung:</p> <p>Bei fortgeschrittener Fibrose mit chronischer HCV-Infektion sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.</p> <p>Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, auf der Grundlage einer anderen nicht-viralen Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.</p>
3.4	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.</p>		
3.5	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.</p>		Empfehlung gestrichen und nur im Hintergrundtext beschrieben, da es sich um sehr seltene Erkrankungen handelt ohne systematische Recherche hierzu.
3.7	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.</p>	3.5	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden - bei einer chronischen Hepatitis-Virusinfektion mittels einer antiviralen Therapie -, um eine Progression</p>

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
3.8	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit chronischer Hepatitis-Virusinfektion sollen gemäß den aktuellen Leitlinien betreut bzw. antiviral behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.</p>		<p>einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.</p>
3.19	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.</p>	3.16	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p><u>In der nicht-zirrhotischen Leber soll eine bioptische Sicherung erfolgen.</u></p> <p>In der zirrhotischen Leber in der kurativen Situation bei unklarem <u>Kontrastmittelverhalten</u> oder in der palliativen Situation sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.</p>
3.23	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Molekularpathologische Untersuchungen können zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren eingesetzt werden. Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.</p>	3.20	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.</p>
3.26	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.</p>	3.23	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Ein triphasisches CT (späarterielle/portalvenöse/spätvenöse Phase) oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.</p>
3.34	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären</p>	3.31	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen vor einer Behandlung und bei Änderung der Therapiestrategie in einer</p>

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
	Tumorkonferenz vorgestellt werden.		interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
3.36	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.</p>	3.33	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.</p> <p>Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.</p>
3.37	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.</p>		
3.39	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.</p>	3.35	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.</p> <p>Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.</p>
3.40	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.</p>		
		NEU	Konsensbasierte Empfehlung
		3.61	Die TARE soll anhand einer personalisierten Dosimetrie („Partitionsmodell“) erfolgen.
3.67	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Erfolgskontrollen nach lokaler Therapie sollten mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT in einem Intervall von 4-12 Wochen nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus erfolgen.</p>	3.63	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Folgende Kontrollen sind nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus empfohlen mittels mehrphasischer Kontrastmittel-gestützter CT oder dynamischer MRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Erfolgskontrolle nach 4-12 Wochen

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
3.68	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>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.</p>		<p><u>·Erfolgskontrolle nach Abschluss der SBRT frühestens nach 12 Wochen</u></p> <p>·Verlaufskontrollen im ersten Jahr alle drei Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate</p>
3.70	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.</p>	3.65	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die Remissionsbeurteilung nach Ablation / TACE / TARE soll nach standardisierten Kriterien erfolgen (mRECIST, EASL oder LI-RADS-TR).</p>
3.71	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; ·die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; ·Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; ·den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml. 	3.66	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; ·die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; <u>·den PD-L1 Antikörper Durvalumab</u> ·Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; ·den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.
3.72	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit</p>	3.67	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T)</p>

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
	<p>Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>		<p>soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie <u>entweder mit Durvalumab als Monotherapie oder</u> mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>
3.73	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 – 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.</p>	3.68	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Einzelnen HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 – 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib <u>oder Lenvatinib</u> angeboten werden.</p>
3.75	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.</p>	3.70	<p><u>Evidenzbasierte Empfehlung</u></p> <p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.</p>
3.76	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen.</p>	3.71	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, kann keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Systemtherapie aufgrund der aktuellen Datenlage erfolgen.</p>
3.77	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab</p>	3.72	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab <u>+/- Tremelimumab</u> angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-</p>

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
	und Tremelimumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.		Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.
		NEU 3.83	Konsensbasierte Empfehlung In einer fortgeschrittenen Situation bei pädiatrischen Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte bei der Diagnose eines HCC eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.
Änderungen in den Kapiteln zu den Biliären Karzinomen			
		NEU 4.3	Konsensbasiertes Statement Sowohl das Lynch-Syndrom als auch eine BRCA-Keimbahnmutationen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines biliären Karzinoms dar.
4.40	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	4.41	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin <u>mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab</u> angeboten werden.
4.41	Konsensbasierte Empfehlung Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	4.42	<u>Evidenzbasierte Empfehlung</u> Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.
4.42	Konsensbasierte Empfehlung In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem	4.43	Konsensbasierte Empfehlung In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
	Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.		und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard <u>spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie</u> erfolgen.
4.43	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden.</p>	4.44	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren <u>Futibatinib</u> oder Pemigatinib angeboten werden.</p>
Änderungen im Kapitel Supportivtherapie zu beiden Entitäten			
3.91	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.</p>	5.4	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D oder einem biliären Tumor im Stadium IV nach UICC soll eine Palliativversorgung angeboten werden.</p>
3.92	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.</p>		
3.95	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die Voraussetzungen</p>	5.7	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, sollte eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitation angeboten werden.</p> <p>Das rehabilitative Therapieangebot soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem</p>

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.0 (Update 2024)
	erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.		individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.
3.96	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.</p>		

8.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

8.3.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertretender Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. Sabrina Groß

Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Tübingen

8.3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

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

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)

Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	PD Dr. Thorsten Persigehl
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Henning Wege
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Ulrike Ritterbusch - bis 01/2023
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Eleni Gkika - (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Anne Taubert
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Jörn Rüssel
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Frank Dombrowski

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer Prof. Dr. Daniel Seehofer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Hauke Lang
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Jörg Albert
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Johann Ockenga Prof. Dr. Monika Rau
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Peter Galle Prof. Dr. Andreas Geier Prof. Dr. Martin Götz Prof. Dr. Tom Lüdde Prof. Dr. Nisar P. Malek Prof. Dr. Jens Marquardt Prof. Dr. Ruben Plentz Prof. Dr. Arndt Vogel
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	PD Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Michael Bitzer Prof. Dr. Jörg Trojan
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Philippe L. Pereira Prof. Dr. Andreas Mahnken - (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Katrin Borucki
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Christian la Fougère
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Heinrich Recken
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Cihan Gani PD Dr. David Krug PD Dr. Judit Boda-Heggemann - (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Andreas Schuler PD Dr. Barbara Schellhaas - (Stellv.)
Deutsche Leberhilfe	Ingo van Thiel
Deutsche Leberstiftung	Prof. Dr. Elke Roeb Prof. Dr. Heiner Wedemeyer
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Thomas Helmberger Prof. Dr. Philipp Paprottka Prof. Dr. Thomas J. Vogl Prof. Dr. Frank Wacker Prof. Dr. Peter Huppert - (Stellv.)
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Silvio Nadalin
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Dr. rer. biol. hum. Minettchen Herchenröder
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann Prof. Dr. Jürgen Pohl Prof. Dr. Peter Reimer Prof. Dr. Kristina Ringe Prof. Dr. Kerstin Schütte Prof. Dr. Alexander Stein Prof. Dr. Oliver Waidmann Prof. Dr. Dane Wildner Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Irene Schmid
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies (keine aktive Mitarbeit bei diesem Update)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Lebertransplantierte Deutschland	Jutta Riemer

8.3.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Tabelle 12: Beteiligte Experten

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wildner, Daniel	AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl, Jürgen	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Reimer, Peter	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Ringe, Kristina	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Hoffmann, Ralf-Thorsten	AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Schütte, Kerstin	AG III.II. Systemtherapie
Stein, Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Wörns, Marcus-Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, Oliver	AG IV. Supportivtherapie
Utzig, Martin	AG V. Qualitätsindikatoren - ADT-Vertretung

8.3.4 Arbeitsgruppen

Tabelle 13: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Andreas Geier, Prof. Dr. Jörg Trojan Dr. Katrin Borucki, Prof. Dr. Tom Lüdde, Prof. Dr. Elke Roeb, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Prof. Dr. Dane Wildner, Ingo van Thiel
AG II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik	Prof. Dr. Peter Schirmacher Prof. Dr. Frank Dombrowski, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Prof. Dr. Andrea Tannapfel
AG II.II Bildgebende Diagnostik	Prof. Dr. Martin Götz, Prof. Dr. Philipp Paprottka PD Dr. Thorsten Persigehl, Prof. Dr. Jürgen Pohl, Prof. Dr. Peter Reimer, Prof. Dr. Kristina Ringe, PD Dr. Barbara

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Schellhaas, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker
AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren	Prof. Dr. Thomas Helmberger, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Daniel Seehofer Prof. Dr. Jörg Albert, PD Dr. Judit Boda-Heggemann, Prof. Dr. Thomas Brunner, Prof. Dr. Cihan Gani, PD Dr. Eleni Gkika, Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann, Prof. Dr. Peter Huppert, PD Dr. David Krug, Prof. Dr. Hauke Lang, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer, Jutta Riemer, Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt, Prof. Dr. Christian la Fougère
AG III.II. Systemtherapie	Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Nisar P. Malek Prof. Dr. Jens Marquardt, Prof. Dr. Ruben Plentz, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Kerstin Schütte, PD Dr. Marianne Sinn, Prof. Dr. Alexander Stein, Prof. Dr. Arndt Vogel, Prof. Dr. Henning Wege, Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
AG IV. Supportivtherapie	Prof. Dr. Philipp Lenz PD Dr. Reiner Caspari, Dr. rer. biol. hum. Minettchen Herchenröder, Prof. Dr. Johann Ockenga, Kerstin Paradies, Prof. Dr. Monika Rau, Heinrich Recken, Dr. Jörn Rüssel, Prof. Dr. Andreas Stengel, Dr. Christoph Stoll, Anne Taubert, Prof. Dr. Oliver Waidmann
AG V. Qualitätsindikatoren	Dr. Markus Follmann, Dr. Martin Utzig Prof. Dr. Michael Bitzer, Dr. Sabrina Groß, Prof. Dr. Nisar P. Malek, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Dr. Monika Nothacker, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Peter Schirmacher, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Andreas Stengel, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker, Prof. Dr. Henning Wege
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

8.3.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel und Frau Jutta Riemer waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil.

8.4 Grundlagen der Methodik

8.4.1 Schema der Evidenzgraduierung

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

Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne 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!***	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***	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen

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

8.4.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

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

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

Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Strukturierte Konsensfindung

Bei diesem jährlichen Update im Rahmen des Living Guideline-Prozesses wurden zunächst durch die Arbeitsgruppen die bestehenden Empfehlungen und Hintergrundtexte auf Änderungen überprüft. Zusätzlich wurden die Rückmeldungen aus der Konsultationsphase der Leitlinie in diese Bearbeitung mit einbezogen. Anschließend wurden die Vorschläge, die durch die Arbeitsgruppen erarbeitet worden waren, mittels DELPHI-Verfahren abgestimmt. Dieses erfolgte online und enthielt die Abstimmöglichkeiten „Zustimmung“, „Ablehnung“ und „Enthaltung“, zusätzlich wurde um einen Alternativvorschlag gebeten. Empfehlungen, die hierbei eine Zustimmung > 95% erhalten haben und bei denen keine inhaltlichen Kommentare vorlagen, wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse des DELPHI-Verfahrens auf der Video-Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation am 28.02.2024 konsentiert. Die neutrale Moderation wurde von Frau Dr. Monika Nothacker und Herrn Thomas Langer übernommen. Der Ablauf war wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Statements und Empfehlung
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatoren
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen

Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens erreicht werden. Bei allen Konsensusverfahren (DELPHI, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75% der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

Tabelle 16: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	≤ 50% der Stimmberechtigten

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

8.4.3 Statements

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

8.4.4 Expertenkonsens (EK)

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

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	10
Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, MASH und MASLD.....	24
Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation	33
Tabelle 4: Definitionen	34
Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen	52
Tabelle 6: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	54
Tabelle 7: Forschungsfragen zum HCC.....	68
Tabelle 8: Forschungsfragen beim biliären Karzinom	70
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren	71
Tabelle 10: Änderungen gegenüber Version 4.0	74
Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	82
Tabelle 12: Beteiligte Experten.....	86
Tabelle 13: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	86
Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	88
Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung	90
Tabelle 16: Konsensstärke	92

10 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC	31
Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose	42
Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2	43
Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen	47
Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom.....	56
Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom	63

11 Literaturverzeichnis

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/>
2. Brouwer WP, van der Meer AJP, Boonstra A, Plompen EPC, Pas SD, de Knecht RJ, et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat*. 2017;24:1023-1031. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jvh.12727?download=true>
3. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64:800-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815007953?via%3Dihub>
4. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020;71:44-55. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30823?download=true>
5. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016;36:1239-51. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.13142?download=true>
6. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*. 2015;62:956-67. URL: <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/437611/717191/1-s2.0-S0168827815000045-main.pdf>
7. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155:1828-1837.e2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279617/pdf/nihms-1504451.pdf>
8. Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ, Li Q, Haupt A, Ali AK, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:679-688. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276410/>
9. Orci L, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):283-292.e10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965578/>
10. Björkström K, Widman L, Hagström H. Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: A population-based cohort study. *Liver Int*. 2022;42(4):820-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35152526/>
11. Huang D, Tan D, Ng C, Amangurbanova M, Sutter N, Lin Tay P, et al. Hepatocellular Carcinoma Incidence in Alcohol-Associated Cirrhosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(5):1169-1177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940513/>
12. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713964/>

13. 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;26:368-377
14. 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;102:1498-508. URL: <http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/11/Am%20%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
15. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305507/>
16. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417-22. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00432-004-0552-0.pdf>
17. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:303-12. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apt.12370>
18. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987-97. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.24545>
19. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706-1718.e1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927818/pdf/nihms940431.pdf>
20. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology.* 2019;157:1264-1278.e4. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851941130X?via%3Dihub>
21. Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, et al. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1447-1452
22. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38:1034-42. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840380430>
23. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34:69-78. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.22588>
24. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR

- imaging. *Eur Radiol.* 2013;23:887-96. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-012-2691-z.pdf>
25. Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich C, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma - A Prospective Multicenter DEGUM Study. *Ultraschall Med.* 2021;42(2):e20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717752/>
 26. Strobel D, Jung E, Ziesch M, Praktijnjo M, Link A, Dietrich C, et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCU LAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients-a prospective multicenter study. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7614-7625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855588/>
 27. Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K, Jesper D, Mauch M, Potthoff A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit of Extended Late Phase Observation. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(11):3170-3180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417066/>
 28. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 2011;54:723-8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016827810008147?via%3Dihub>
 29. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford).* 2013;15:439-48. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31417-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31417-9/pdf)
 30. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999;31:133-41. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80173-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80173-1/fulltext)
 31. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33:550-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322258/pdf/zlj550.pdf>
 32. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology.* 2008;75 Suppl 1:83-90. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/173428>
 33. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer.* 2002;94:1760-9. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.10384>
 34. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41:707-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>
 35. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J*

- Hepatol. 2017;66:338-346. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30535-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30535-9/pdf)
36. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc.* 2009;41:1260-3. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134509004850?via%3Dihub>
 37. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2014;146:1691-700.e3. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00243-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00243-1/pdf)
 38. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
 39. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199603143341104?articleTools=true>
 40. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702845?via%3Dihub>
 41. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-403
 42. Huang X, Lu S. Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:143-149. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1236396>
 43. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67:381-400. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29485>
 44. Sneiders D, Houwen T, Pengel LHM, Polak WG, Dor F, Hartog H. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. *Transplantation.* 2018;102:88-96
 45. Wong T, Lee V, Law A, Pang H, Lam K, Lau V, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology.* 2021;74(5):2580-2594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091914/>
 46. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67(1):92-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257902/>
 47. Degroote H, Callebaut E, Iesari S, Dekervel J, Schreiber J, Pirenne J, et al. Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma A retrospective, multicentric validation study in Belgium. *Surg Oncol.* 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630912/>

48. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl.* 2015;21:1142-52. URL: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/113108/lt24169.pdf?sequence=1>
49. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):947-956. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615109/>
50. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, Fowler K, Saad N, Lin Y, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg.* 2017;224:610-621. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751516317240>
51. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minter WB, et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:955-964. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053266/pdf/nihms922574.pdf>
52. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61:1968-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809192/pdf/nihms667031.pdf>
53. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology.* 2019;70:1185-1196. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30570>
54. Lai Q, Vitale A, Halazun K, Iesari S, Viveiros A, Bhangui P, et al. Identification of an Upper Limit of Tumor Burden for Downstaging in Candidates with Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: A West-East Collaborative Effort. *Cancers (Basel).* 2020;12: URL: https://res.mdpi.com/d_attachment/cancers/cancers-12-00452/article_deploy/cancers-12-00452-v2.pdf
55. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology.* 2016;64:2077-2088. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28643>
56. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:321-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1448947/pdf/20060300s00006p321.pdf>
57. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:794-802. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812003613?via%3Dihub>
58. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010;252:903-12
59. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017;104:1775-1784. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bjs.10677>

60. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, et al. Partial hepatectomy vs transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol*. 2014;61:82-8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814001561?via%3Dihub>
61. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52-60. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1247132.pdf>
62. Di Costanzo GG, Tortora R, D'Adamo G, De Luca M, Lampasi F, Addario L, et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:559-65. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12791>
63. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Serra C, Colecchia A, Maroni L, et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2014;46:257-63
64. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:426-32
65. Liu H, Wang ZG, Fu SY, Li AJ, Pan ZY, Zhou WP, et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg*. 2016;103:348-56. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.10061>
66. Endo K, Kuroda H, Oikawa T, Okada Y, Fujiwara Y, Abe T, et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:1575-1583. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2018.1548645>
67. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164-71. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2002.33156>
68. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41-52. URL: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer_CardiovascInterventRadiol_2010_V.pdf
69. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255-64. URL: <https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/149077/25760/art%20Doxorubicina-Tace%202014.pdf>
70. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1: Cd011313
71. Yang J, Wang J, Zhou H, Zhou Y, Wang Y, Jin H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50:751-760. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-124870.pdf>
72. Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for

- hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2017;27:2031-2041. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-016-4548-3.pdf>
73. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7315-7321. URL: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=45631>
74. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:122-130. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818982/pdf/nihms942371.pdf>
75. Eriguchi T, Takeda A, Tateishi Y, Tsurugai Y, Sanuki N, Ebinuma H, et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score studies. *Hepatol Res.* 2021;51(7):813-822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856722/>
76. Rim C, Lee J, Kim S, Seong J. Comparison of radiofrequency ablation and ablative external radiotherapy for the treatment of intrahepatic malignancies: A hybrid meta-analysis. *JHEP Rep.* 2023;5(1):100594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561128/>
77. Craig T, Xiao Y, McNulty S, Dawson L. Insights From Image Guided Radiation Therapy Credentialing for the NRG Oncology RTOG 1112 Liver Stereotactic Body Radiation Therapy Trial. *Pract Radiat Oncol.* 2022;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581199/>
78. Rim C, Kim H, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773180/>
79. Brunner T, Bettinger D, Schultheiss M, Maruschke L, Sturm L, Bartl N, et al. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). *Front Oncol.* 2021;11:653141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816309/>
80. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-1905. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1915745?articleTools=true>
81. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702857?via%3Dihub>
82. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;391:1163-1173
83. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389:56-66
84. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true>

85. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:282-296
86. Facciorusso A, Tartaglia N, Villani R, Serviddio G, Ramai D, Mohan B, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2379-2387. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017396/>
87. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0708857?articleTools=true>
88. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-1147. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30346-4/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30346-4/pdf)
89. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR, et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5720-5728. URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/23/19/5720.full.pdf>
90. Leal CRG, Magalhães C, Barbosa D, Aquino D, Carvalho B, Balbi E, et al. Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Invest New Drugs.* 2018;36:911-918. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-018-0621-x>
91. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol.* 2013;24:406-411. URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)36863-2/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)36863-2/pdf)
92. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Saito T, Motoyama T, et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs.* 2015;33:729-39. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-015-0237-3>
93. Rimini M, Persano M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, et al. Survival outcomes from atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib in Child Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(10):7565-7577. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36976353/>
94. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián A, Acosta-Rivera M, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(3):600-609. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051329/>
95. Yau T, Park J, Finn R, Cheng A, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914889/>
96. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label

- randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624-1636. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517306836>
97. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1913-1921. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>
98. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64:1090-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>
99. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:565-575. URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253\(17\)30156-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253(17)30156-5.pdf)
100. Cai R, Song R, Pang P, Yan Y, Liao Y, Zhou C, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2017;17(1):714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110700/>
101. Dai Y, Jiang H, Jiang H, Zhao S, Zeng X, Sun R, et al. Optimal timing of combining sorafenib with trans-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Transl Oncol.* 2021;14(12):101238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34628285/>
102. Duan R, Gong F, Wang Y, Huang C, Wu J, Hu L, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus tyrosine kinase inhibitors versus TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004052/>
103. Zhao S, Zhang T, Dou W, Wang E, Wang M, Wang C, et al. A comparison of transcatheter arterial chemoembolization used with and without apatinib for intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(8):542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411765/>
104. Gu H, Li J, You N, Wu K, Wang Z, Wang L, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization (TACE) in treating patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1677. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490189/>
105. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2022;11(4):354-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978604/>
106. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324539?via%3Dihub>
107. Finn R, Ryoo B, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/>

108. Rao Q, Li M, Xu W, Pang K, Guo X, Wang D, et al. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(5):765-775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572818/>
109. Parikh N, Marshall A, Betts K, Song J, Zhao J, Yuan M, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res.* 2021;10(5):343-352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442996/>
110. He S, Jiang W, Fan K, Wang X. The Efficacy and Safety of Programmed Death-1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:626984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833987/>
111. Kudo M, Finn R, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer.* 2022;167:1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364421/>
112. Yau T, Kang Y, Kim T, El-Khoueiry A, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001135/>
113. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *Int J Cancer.* 2011;128:635-43. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25362?download=true>
114. de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int.* 2012;32:441-8. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1478-3231.2011.02614.x?download=true>
115. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of US veterans. *Hepatology.* 2009;49:116-23. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22606?download=true>
116. Huang Y, You L, Xie W, Ning L, Lang J. Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:100570-100581. URL: <https://www.oncotarget.com/article/20141/pdf/>
117. Jing W, Jin G, Zhou X, Zhou Y, Zhang Y, Shao C, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21:24-31
118. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:69-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804834/pdf/nihms363811.pdf>
119. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:149. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876_2017_Article_696.pdf
120. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:219-22. URL:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x?download=true>
121. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:745-50. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.12655?download=true>
122. Zhang H, Zhu J, Ke F, Weng M, Wu X, Li M, et al. Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:497942. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569758/pdf/BMRI2015-497942.pdf>
123. De Moura DTH, Moura EGH, Bernardo WM, De Moura ETH, Baraca FI, Kondo A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2018;7:10-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838722/pdf/EUS-7-10.pdf>
124. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:608-14 e2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071061>
125. Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:117-22. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-007-0335-4.pdf>
126. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012;143:88-98.e3; quiz e14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846443/pdf/nihms507180.pdf>
127. Zhen Y, Liu B, Chang Z, Ren H, Liu Z, Zheng J. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4489-4498. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239717/>
128. Mosconi C, Solaini L, Vara G, Brandi N, Cappelli A, Modestino F, et al. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-a Systemic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(5):728-738. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709272/>
129. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:663-673. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451830915X?via%3Dihub>
130. Jeong H, Kim K, Jeong J, Hwang D, Lee J, Kim K, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: the STAMP randomized trial. *Hepatology.* 2023;77(5):1540-1549. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37070950/>
131. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-81. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true>

132. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103:469-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939781/pdf/6605779a.pdf>
133. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25:391-8
134. Park JO, Oh DY, Hsu C, Chen JS, Chen LT, Orlando M, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat*. 2015;47:343-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509359/pdf/crt-2014-308.pdf>
135. Markussen A, Jensen L, Diness L, Larsen F. Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine-A Randomized Phase II Trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698410/>
136. Oh D, Ruth He A, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1:EVIDoa2200015. URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
137. Kelley R, Ueno M, Yoo C, Finn R, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37075781/>
138. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21:796-807
139. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21:671-684
140. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:4003-4003. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003
141. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle J, Morizane C, Karasic T, et al. Futibatinib for. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36652354/>
142. Abou-Alfa G, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
143. Maio M, Ascierto P, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier P, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680043/>
144. Lamarca A, Palmer D, Wasan H, Ross P, Ma Y, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a

- phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798493/>
145. Zhu A, Macarulla T, Javle M, Kelley R, Lubner S, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669-1677. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/>
146. Choi I, Kim K, Lee J, Suh K, Kim J, Park J, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2021;154:288-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303267/>
147. Yoo C, Kim K, Jeong J, Kim I, Kang M, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656226/>
148. Haun MW, Estel S, Rucker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD011129. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603881>
149. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. *Anaesthetist.* 2017;66:660-666. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589374>
150. Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care.* 2014;12:495-513. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621947>
151. Davis MP, Temel JS, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med.* 2015;4:99-121. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807>
152. Hui D, Kim YJ, Park JC, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist.* 2015;20:77-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
153. Hui D, Meng YC, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist.* 2016;21:895-901. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614>
154. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi MC, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials.* 2016;11:63-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464077>
155. Gärtner U, Braun GD, Held K, Friedrich H, Reimers HJ, Schmidt J, et al. [Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation]. *Med Klin (Munich).* 1996;91:501-8
156. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Version 2.2. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
157. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology.* 1995;22:983-93. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0270913995903240?via%3Dihub>

158. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg.* 2017;266:525-535
159. Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, Rentsch M, Kolligs FT, Siegert S, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion.* 2012;86:338-48
160. Beal EW, Dittmar KM, Hanje AJ, Michaels AJ, Conteh L, Davidson G, et al. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival. *Front Oncol.* 2016;6:143
161. Boteon A, Boteon YL, Vinuela EF, Derosas C, Mergental H, Isaac JR, et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant.* 2018;32:e13255
162. Cascales-Campos P, Martinez-Insfran LA, Ramirez P, Ferreras D, Gonzalez-Sanchez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It?. *Transplant Proc.* 2018;50:591-594. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134517309284>
163. Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, Mülleder K, Maglione M, Margreiter C, et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int.* 2016;36:688-95. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12966>
164. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Vouche M, Atassi R, Memon K, et al. Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol.* 2017;93:100-106. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X17302012>
165. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg.* 2017;49:236-243. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653748/pdf/10353_2017_Article_487.pdf
166. Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM, Gade TP, Stavropoulos SW, Hunt SJ, et al. Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:323-329. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105104431831741X?via%3Dihub>
167. Jianyong L, Jinjing Z, Lunan Y, Jingqiang Z, Wentao W, Yong Z, et al. Preoperative adjuvant transarterial chemoembolization cannot improve the long term outcome of radical therapies for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7:41624. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290748/pdf/srep41624.pdf>
168. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1130-7
169. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:327-32

170. Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of Bridging Local-Regional Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Survival after Orthotopic Liver Transplantation. *Radiology*. 2017;282:869-879
171. Sandow T, Pavlus J, Field D, Lacayo E, Cohen E, Lynskey G, et al. Bridging Hepatocellular Carcinoma to Transplant: Transarterial Chemoembolization Response, Tumor Biology, and Recurrence after Transplantation in a 12-Year Transplant Cohort. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:995-1003
172. Tan CHN, Yu Y, Tan YRN, Lim BLK, Iyer SG, Madhavan K, et al. Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere?. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2018;22:27-35
173. Werner JD, Frangakis C, Ruck JM, Hong K, Philosophe B, Cameron AM, et al. Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization Improves Survival After Liver Transplant in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant*. 2019;17:638-643
174. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017;67:92-99
175. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:143. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260104/pdf/1471-230X-11-143.pdf>
176. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:412-8. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00524-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00524-1/fulltext)
177. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology*. 2012;262:1022-33
178. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013;58:724-9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781200877X?via%3Dihub>
179. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:193-200. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12441>
180. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, Eastwood D, Banerjee A, Christians KK, et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma \leq 3 cm: a population-based analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17:896-901. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31122-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31122-9/pdf)
181. Zhang M, Ma H, Zhang J, He L, Ye X, Li X. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4829-4839. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042794/>
182. Zhang QB, Zhang XG, Jiang RD, Hu CX, Sun D, Ran L, et al. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:255-262. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02656736.2016.1257824?needAccess=true>

183. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Huang YH, Chiou YY, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg.* 2016;263:538-45. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2016/00000263/00000003/art00040:jse-sionid=1n53m5b4ljd7b.x-ic-live-01>
184. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Kaneko S, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int.* 2018;38:484-493. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13670>
185. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol.* 2019;29:2679-2689. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-018-5902-4>
186. Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, Su CW, Chou YH, Chiang JH, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:79-86. URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(10\)00847-5/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(10)00847-5/pdf)
187. Ogihara M, Wong LL, Machi J. Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes. *HPB (Oxford).* 2005;7:214-21
188. Lü MD, Kuang M, Liang LJ, Xie XY, Peng BG, Liu GJ, et al. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006;86:801-5
189. Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection?. *HPB (Oxford).* 2007;9:429-34
190. Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, McPhail MJ, Pearce NW, Nicoli N. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1521-6
191. Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, et al. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol.* 2011;104:3-9
192. Kim JW, Shin SS, Kim JK, Choi SK, Heo SH, Lim HS, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection. *Korean J Radiol.* 2013;14:626-35
193. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3754. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902444/pdf/medi-95-e3754.pdf>
194. Bholee AK, Peng K, Zhou Z, Chen J, Xu L, Zhang Y, et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a retrospective case-control study. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:844-852
195. Pan T, Mu LW, Wu C, Wu XQ, Xie QK, Li XS, et al. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-

- matched Study. *J Cancer*. 2017;8:3506-3513. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687165/pdf/jcav08p3506.pdf>
196. Zhang R, Shen L, Zhao L, Guan Z, Chen Q, Li W. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24:219-224. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045511/pdf/dir-24-4-219.pdf>
197. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-9. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360208649X?via%3Dihub>
198. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1988;94:453-6. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016508588904362?via%3Dihub>
199. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1990;11:181-4
200. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;332:1256-61. URL:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199505113321903?articleTools=true>
201. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*. 1998;27:1578-83. URL:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.510270617?download=true>
202. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial Groupe CHC. *J Hepatol*. 1998;29:129-34
203. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma An Italian experience. *Cancer*. 1995;75:2427-34. URL:
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819950515%2975%3A10%3C2427%3A%3AAID-CNCR2820751007%3E3.0.CO%3B2-J?download=true>
204. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma A 4-year study of 127 French patients. *Cancer*. 1994;74:16-24. URL:
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819940701%2974%3A1%3C16%3A%3AAID-CNCR2820740105%3E3.0.CO%3B2-V?download=true>
205. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, Kim KM, Ko GY, Gwon DI, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1291-8. URL:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1365-2036.2009.04016.x?download=true>
206. Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc*

- Intervent Radiol. 2007;30:1156-65. URL:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-007-9032-7.pdf>
207. Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology*. 2011;258:627-34
208. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:1653-9. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044307607933?via%3Dihub>
209. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru H, Ono H, Fujimitsu R, Nakamura T, et al. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol*. 1991;36:535-539
210. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1545-52
211. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie*. 2011;34:368-76. URL:
<https://www.karger.com/Article/Pdf/329602>
212. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol*. 2010;101:476-80. URL:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.21522?download=true>
213. Ferrer Puchol MD, la Parra C, Esteban E, Vaño M, Forment M, Vera A, et al. [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia*. 2011;53:246-53. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833810003449?via%3Dihub>
214. Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, Brauer T, Scheer F, Platzek I, et al. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit*. 2011;17:Cr189-95. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539521/pdf/medscimonit-17-4-cr189.pdf>
215. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57:1244-50
216. Megías Vericat JE, García Marcos R, López Briz E, Gómez Muñoz F, Ramos Ruiz J, Martínez Rodrigo JJ, et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs. *Radiologia*. 2015;57:496-504. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833815000764?via%3Dihub>
217. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, Pinto dos Santos D, Ruckes C, Dueber C, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15:465. URL:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460638/pdf/12885_2015_Article_1480.pdf

218. Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, Spreafico C, Bongini M, Morosi C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:645-53. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.13147?download=true>
219. Baur J, Ritter CO, Germer CT, Klein I, Kickuth R, Steger U. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Med*. 2016;8:69-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382341/>
220. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:813-20
221. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:920-5. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.12439?download=true>
222. Zhou X, Tang Z, Wang J, Lin P, Chen Z, Lv L, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterialchemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:3892-903
223. Zou JH, Zhang L, Ren ZG, Ye SL. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016;17:510-517. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/1751-2980.12380?download=true>
224. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48:571-7
225. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138:52-64
226. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826-37. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.26014?download=true>
227. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52:1741-9. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.23944?download=true>
228. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47:71-81. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21980?download=true>
229. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(2):168-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386789/>
230. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in

- hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012;53(2):255-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302962/>
231. Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with. *Liver Int.* 2017;37(1):101-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514012/>
232. Kappadath S, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(2):451-461. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191875/>
233. Chan K, Alessio A, Johnson G, Vaidya S, Kwan S, Monsky W, et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(2):358-365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559288/>
234. d'Abadie P, Walrand S, Hesse M, Annet L, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Prediction of tumor response and patient outcome after radioembolization of hepatocellular carcinoma using 90Y-PET-computed tomography dosimetry. *Nucl Med Commun.* 2021;42(7):747-754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741864/>
235. Nodari G, Popoff R, Riedinger J, Lopez O, Pellegrinelli J, Dygai-Cochet I, et al. Impact of contouring methods on pre-treatment and post-treatment dosimetry for the prediction of tumor control and survival in HCC patients treated with selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res.* 2021;11(1):24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687596/>
236. Allimant C, Kafrouni M, Delicque J, Ilonca D, Cassinotto C, Assenat E, et al. Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(12):1662-1670.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217745/>
237. Hermann A, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with. *Radiology.* 2020;296(3):673-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602828/>
238. Son M, Ha L, Bang M, Bae S, Giang D, Thinh N, et al. Diagnostic and prognostic value of. *Sci Rep.* 2021;11(1):3207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547398/>
239. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, Busch ORC, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:681-690. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125318302346?via%3Dihub>
240. Celotti A, Solaini L, Montori G, Coccolini F, Tognali D, Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1628-1635
241. Ba Y, Yue P, Leung JW, Wang H, Lin Y, Bai B, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open.* 2020;8:E203-e210. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0990-9114.pdf>
242. Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, Tsung A. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J*

- Gastrointest Surg. 2018;22:1950-1957. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-018-3861-3.pdf>
243. Cai Y, Tang Q, Xiong X, Li F, Ye H, Song P, et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends*. 2017;11:319-325. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11_2017.01107/_pdf
244. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2013;100:274-83. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.8950?download=true>
245. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8731-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870521/pdf/WJG-19-8731.pdf>
246. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol*. 2019;17:116. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612106/pdf/12957_2019_Article_1656.pdf
247. Wronka KM, Grąt M, Stypułkowski J, Bik E, Patkowski W, Krawczyk M, et al. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med*. 2019;8. URL: https://res.mdpi.com/d_attachment/jcm/jcm-08-00458/article_deploy/jcm-08-00458.pdf
248. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Kosuge T. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:503-11. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-016-1427-y.pdf>
249. Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M, Sakai Y, Takayama Y, Ushio J, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: E-POD hilar study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1146-1153. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.14050?download=true>
250. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2017;161:394-404
251. Kim KM, Park JW, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Shim SG. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver*. 2015;9:791-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625710/pdf/gnl-09-791.pdf>
252. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:835-41
253. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:55-62

254. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet*. 1994;344:1655-60
255. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987;2:57-62
256. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:547-53
257. Saluja SS, Gulati M, Garg PK, Pal H, Pal S, Sahni P, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:944-950.e3. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356508003418?via%3Dihub>
258. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:93-9
259. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:33-9
260. Lee TH, Moon JH, Choi JH, Lee SH, Lee YN, Paik WH, et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:222-230. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016510719301737?via%3Dihub>
261. Uberoi R, Das N, Moss J, Robertson I. British Society of Interventional Radiology: Biliary Drainage and Stenting Registry (BDSR). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:127-38. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-011-0103-4.pdf>
262. Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi JH, Kim SO, Jang S, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:987-997
263. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;88:9-17
264. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetrueth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125:1355-63. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508503013623?via%3Dihub>
265. Zoepf T, Jakobs R, Rosenbaum A, Apel D, Arnold JC, Riemann JF. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:763-6
266. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2426-30
267. Pereira SP, Jitlal M, Duggan M, Lawrie E, Beare S, O'Donoghue P, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2018;3:e000379. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069917/pdf/esmooopen-2018-000379.pdf>

268. Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, Northup PG, Berg CL, Bashlor P, et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:290-7. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356507011469?via%3Dihub>
269. Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, Vogt A, Sampels M, Mohr RU, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:437-447. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.15050?download=true>
270. Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, Cox DG, Bauer TW, Adams RB, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2014;80:794-804
271. Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, Prager M, Voderholzer W, Schachschal G, et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver*. 2016;10:470-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849702/pdf/gnl-10-470.pdf>
272. Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B, Stadler B, Spaun G, Plieschnegger W, et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: A nationwide retrospective study of 150 consecutive applications. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:104-110. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384559/pdf/10.1177_2050640616654037.pdf
273. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6:13-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921441/pdf/WJGE-6-13.pdf>