

## Leitlinienreport

### der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Version 1.0 – Mai 2013

AWMF-Registernummer: 032/053OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>4</b>
1.1. Autoren des Leitlinienreports.....	4
1.2. Herausgeber .....	4
1.3. Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.4. Kontakt .....	4
1.5. Zitierweise .....	5
<b>2. Geltungsbereich und Zweck .....</b>	<b>6</b>
2.1. Adressaten .....	6
2.2. Zielsetzung.....	6
<b>3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....</b>	<b>7</b>
3.1. Fachgesellschaften .....	7
3.2. Andere Institutionen .....	10
3.3. Experten in beratender Funktion.....	11
3.4. Zusammensetzung der Arbeitsgruppen .....	12
3.5. Patienten .....	14
<b>4. Zeitlicher Ablauf des Leitlinienprojektes .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Fragestellung und Gliederung .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Methodik .....</b>	<b>16</b>
6.1. Evidenzbasierung .....	16
6.1.1. Leitlinienadaptation .....	20
6.1.1.1. Recherche .....	20
6.1.1.2. Leitlinienauswahl .....	22
6.1.1.3. Leitlinienbewertung .....	25
6.1.1.4. Adaptierungsprozess .....	28
6.1.1.5. Weitere genutzte Leitlinien.....	28
6.1.2. Systematische Recherchen .....	28

6.1.2.1.	Recherche zum Kapitel Risikofaktoren und Epidemiologie .....	28
6.1.2.2.	Recherche zum Kapitel Diagnostik .....	35
6.1.2.3.	Recherche zum Kapitel Resektion/Ablation/Transplantation .....	49
6.1.2.4.	Recherche zum Kapitel transarterielle Verfahren .....	78
6.1.2.5.	Recherche zum Kapitel Systemtherapie .....	84
6.2.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	91
6.2.1.	Empfehlungsgraduierung.....	91
6.2.2.	Grading.....	91
6.2.3.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.....	93
6.2.4.	Formale Konsensusverfahren .....	95
6.2.5.	Konsensuskonferenzen und Treffen der Arbeitsgruppen .....	97
<b>7.</b>	<b>Qualitätsindikatoren.....</b>	<b>98</b>
<b>8.</b>	<b>Externe Begutachtung und Verabschiedung .....</b>	<b>101</b>
<b>9.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>101</b>
<b>10.</b>	<b>Gültigkeitsdauer der Leitlinie .....</b>	<b>101</b>
<b>11.</b>	<b>Redaktionelle Unabhängigkeit .....</b>	<b>101</b>
11.1.	Dokumentation von Interessenkonflikten.....	102
<b>12.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>111</b>
<b>13.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>112</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

Dieser Leitlinienreport ergänzt die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“. Die Leitlinie wurde durch die federführende Fachgesellschaft DGVS koordiniert und im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gefördert. Die Finanzierung erfolgte durch Mittel der Deutschen Krebshilfe.

Diese Leitlinie wird sowohl online publiziert über die Homepages des Leitlinienprogramms Onkologie ([www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)), der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)), der Deutschen Krebshilfe ([www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)) die Homepages der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)), der Deutschen Leberstiftung ([www.deutsche-leberstiftung.de](http://www.deutsche-leberstiftung.de)), der Deutschen Leberhilfe e.V. ([www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org)) und der Deutschen Krebsgesellschaft ([www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)). Publiziert werden Langversion, Kurzversion und Patientenleitlinie. Eine Patientenleitlinie ist derzeit in Bearbeitung und wird voraussichtlich noch im Laufe des Jahres 2013 erscheinen.

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. Sebastian Schmidt, Medizinische Hochschule Hannover

Petra Huber, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Tim F. Greten, NIH – NCI, Bethesda (USA)

Prof. Dr. Nisar P. Malek, Universitätsklinikum Tübingen

Dr. Markus Follmann, Office des Leitlinienprogramms Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Berlin

Dr. Simone Wesselmann, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin

PD Dr. Helmut Sitter, Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität, Marburg

## 1.2. Herausgeber

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

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)



## 1.4. Kontakt

Leitlinienprogramm Onkologie Office  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

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

## 1.5. **Zitierweise**

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Leitlinienreport 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

## 2. Geltungsbereich und Zweck

### 2.1. Adressaten

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

### 2.2. Zielsetzung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom sowie diagnostiziertem HCC 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, dem Patienten mit chronischer Lebererkrankung, Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom sowie diagnostiziertem HCC angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 3.1. Fachgesellschaften

Zur Rekrutierung der Leitlinien-Steuerungsgruppe (Koordinatoren) wurden die Präsidenten der im Vorfeld nach einem ersten Treffen unter Federführung der DGVS (Vorsitzender Prof. Tim Greten, Stellvertreter Prof. Nisar Malek) in Hannover im August 2008 festgelegten Fachgesellschaften, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des HCC beteiligt sind, angeschrieben und um Nennung von höchstens zwei Repräsentanten gebeten. Die Steuergruppe definierte die zu bearbeitenden Themenkomplexe und formulierte Schlüsselfragen, die dem Gremium der Leitlinienautoren zur formalen Abstimmung vorgelegt wurden und im konstituierenden Treffen von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert wurden. Darüber hinaus gab die Steuergruppe Vorgaben zur zeitlichen Planung des Leitlinienprojektes und zur Zusammensetzung der Autorengruppen.

Die Erstellung der Statements und Empfehlungen sowie der Hintergrundtexte erfolgte durch die Mitglieder der Steuergruppe (siehe Tabelle 1) und die in Autorengruppen organisierten Experten. Diese wurden auf dem ersten Treffen der Leitliniensteuergruppe im Februar 2010 benannt und sind detailliert in Tabelle 5 aufgeführt. Darüber hinaus wurde auf dem ersten Treffen ein externer Beirat benannt, der in beratender Funktion bei der Erstellung der Leitlinie tätig war. Dieser externe Beirat diente zur Unterstützung der Steuergruppe in inhaltlichen Fragen zur Ergänzung der Fachkompetenz und zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit, war jedoch in der Konsensuskonferenz nicht stimmberechtigt (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe)**

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe)</b>	<b>Mandatsträger (alphabetisch) Leitlinie</b>
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Keller M.
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Geißler M., Greten T.F., Möhler M.
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO)	von Schweinitz D.
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Bokemeyer C., Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (CAO-V)	Bechstein W., Drogitz O.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGVC)	Klempnauer J., Seehofer D.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)	Lang H., Schlitt H.J.

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe)</b>	<b>Mandatsträger (alphabetisch) Leitlinie</b>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Lordick F., Wörmann B., Folprecht G.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Malek N.P., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Pereira P.L.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P.
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	von Schweinitz D.
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Domagk D., Holtmann M.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Wittekind C.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Habermehl D., Herfarth K.
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler A.
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Geißler M., Greten T.F.
Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie (DRG)	Helmberger T., Huppert P.

Außerdem wurde folgende Fachgesellschaft für den Leitlinienprozess angeschrieben:

Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Im Verlauf der zweiten Konsensuskonferenz wurden aus dem Plenum Experten benannt, die bei der Entwicklung von Qualitätsindikatoren beteiligt sein sollten (siehe Tabelle 2). Eine Erläuterung zum Thema „Qualitätsindikatoren“ sowie deren Auswahl finden sich in Kapitel 7.



**Tabelle 2: Expertengruppe Qualitätsindikatoren**

<b>Name</b>	<b>Institution / Stadt</b>
Dr. Simone Wesselmann, MBA	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
Dr. Markus Follmann, MPH MSc	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Marburg
Dr. Anita Jagota	Tumorzentrum Berlin e.V.
PD Dr. Stefan Farkas	Universitätsklinikum Regensburg (AG 3 Chirurgie)
Prof. Dr. Michael Geißler	Klinikum Esslingen (AG 4 Systemtherapie)
Prof. Dr. Guido Gerken	Universitätsklinikum Essen (Externer Beirat)
Prof. Dr. Tim Greten	NIH-NCI, Bethesda, USA (AG 3)
Prof. Dr. Peter Huppert	Klinikum Darmstadt (AG 3 Transarterielle Verfahren)
Prof. Dr. Frank Kolligs	Klinikum der Universität München-Großhadern (AG 1)
Prof. Dr. Nisar Malek	Universitätsklinikum Tübingen (AG 4 Systemtherapie)
Prof. Dr. Philippe L. Pereira	SLK-Kliniken Heilbronn (AG 3 Ablation)
Prof. Dr. Christian Stroszczyński	Universitätsklinikum Regensburg, (AG 3 Transarterielle Verfahren)
Ingo van Thiel	Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
Prof. Dr. Arndt Vogel	Medizinische Hochschule Hannover (AG 4 Systemtherapie)
PD Dr. Henning Wege	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Externer Beirat)

## 3.2. Andere Institutionen

Das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nahmen methodisch beratend bei den ersten Treffen in Hannover und in Berlin und einem weiteren Treffen der AG-Leiter in Stuttgart und Berlin teil. Darüber hinaus wurden jeweils eine Themengruppe sowie sämtliche Plenumsitzungen zur Gesamtabstimmung der erarbeiteten Empfehlungen durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater in den beiden Konsensuskonferenzen in Hannover moderiert.

Beteiligt waren während des gesamten Leitlinieentwicklungsprozesses darüber hinaus die Leitlinienbeauftragten der DGVS (Fr. PD Dr. K. Dathe, sowie im Verlauf nach deren Ausscheiden Fr. PD Dr. P. Lynen Jansen und Herr Prof. Dr. S. Zeuzem).

Als Patientenvertreter nahmen an den Treffen der Arbeitsgruppen und den Konsensuskonferenzen Herr I. van Thiel von der Deutschen Leberhilfe e.V., Frau B. Wiebner von der Deutschen Leberstiftung, Herr E. Trowe, Fr. J. Riemer und Frau H. vom Baur von der Selbsthilfeorganisation Lebertransplantierte Deutschland e.V. teil.

Als Repräsentant für die onkologische Krankenpflege wurde im Leitlinienentwicklungsprozess von der Steuergruppe beschlossen, die Konferenz Onkologische Krankenpflege (KOK) zu den Konsensuskonferenzen einzuladen. Frau U. Ritterbusch war als Mandatsträgerin der KOK darüber hinaus stimmberechtigt.

Frau Schäfer vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) wird bei der Erstellung der Patientenleitlinie mitwirken.

**Tabelle 3: Weitere beteiligte Organisationen**

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

### 3.3. Experten in beratender Funktion

Tabelle 4: Experten in beratender Funktion

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

### 3.4. Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Tabelle 5: Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe (AG)		Sprecher / Mitglieder
1	Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen / Prävention	<p>Leitung der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Dr. A. Schuler, Geislingen</li> <li>o Hr. Prof. Dr. J. Trojan, Frankfurt</li> <li>o Hr. Prof. Dr. H. Wedemeyer, Hannover</li> </ul> <p>Mitglieder der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. PD Dr. T. Bernatik, Erlangen</li> <li>o Hr. Prof. Dr. F. Kolligs, München</li> <li>o Hr. PD Dr. V. Schmitz, Bonn</li> </ul>
2	Diagnostik und Klassifikation	<p>Leitung der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Dr. M. Dollinger, Ulm, Innere Medizin</li> <li>o Hr. Prof. Dr. T. Helmberger, München, Radiologie</li> <li>o Hr. Prof. Dr. P. Schirmacher, Heidelberg, Pathologie</li> </ul> <p>Mitglieder der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Prof. Dr. M. Bitzer, Tübingen, Innere Medizin</li> <li>o Hr. Prof. Dr. M. Düx, Frankfurt, Radiologie</li> <li>o Hr. PD Dr. F. Lehner, Hannover, Chirurgie</li> <li>o Hr. Dr. A. Schuler, Geislingen, DEGUM</li> <li>o Fr. Prof. Dr. D. Strobel, Erlangen, DEGUM</li> <li>o Fr. Prof. Dr. A. Tannapfel, Bochum, Pathologie</li> <li>o Hr. Prof. Dr. C. Wittekind, Leipzig, Pathologie</li> <li>o Hr. PD Dr. C.J. Zech, Basel, Radiologie</li> </ul>
3	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren	<p>Leitung der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Prof. Dr. P. Huppert, Darmstadt, Radiologie Transarterielle Verfahren</li> <li>o Hr. Prof. Dr. P. Pereira, Heilbronn, Radiologie Ablative Verfahren</li> <li>o Hr. Prof. Dr. H.-J. Schlitt, Regensburg, Chirurgie Resektion und Transplantation</li> <li>o Hr. PD Dr. S. Farkas, Regensburg, Chirurgie Resektion und Transplantation</li> </ul>
3	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren	<p>Mitglieder der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Prof. Dr. P. Bartenstein, München</li> <li>o Hr. Prof. Dr. A. Chavan, Oldenburg</li> <li>o Hr. Prof. Dr. O. Drognitz, Freiburg</li> <li>o Hr. Prof. Dr. T. Greten, Bethesda, USA</li> <li>o Hr. Dr. D. Habermehl, Heidelberg</li> <li>o Hr. Prof. Dr. T. Helmberger, München</li> <li>o Hr. Prof. Dr. K. Herfarth, Heidelberg</li> </ul>

Arbeitsgruppe (AG)		Sprecher / Mitglieder
		<ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Dr. R. T. Hoffmann, München</li> <li>o Hr. PD Dr. T. Jakobs, München</li> <li>o Hr. Prof. Dr. H. Lang, Mainz</li> <li>o Hr. PD Dr. A. Lubienski, Minden</li> <li>o Hr. Prof. Dr. A. Mahnken, Aachen</li> <li>o Hr. PD Dr. C. Mönch, Kaiserslautern</li> <li>o Hr. Prof. Dr. K. Schlottmann, Unna</li> <li>o Hr. PD Dr. D. Seehofer, Berlin</li> <li>o Hr. Prof. Dr. C. Straßburg, Bonn</li> <li>o Hr. Prof. Dr. C. Stroszczyński, Regensburg</li> <li>o Hr. Prof. Dr. F. Wacker, Hannover</li> </ul>
4	Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Therapien	<p>Leitung der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Prof. Dr. M. Geißler, Esslingen</li> <li>o Hr. Prof. Dr. A. Vogel, Hannover</li> </ul> <p>Mitglieder der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Prof. Dr. G. Folprecht, Dresden</li> <li>o Hr. Prof. Dr. F. Lordick, Leipzig</li> <li>o Hr. Prof. Dr. N. Malek, Tübingen</li> <li>o Hr. PD Dr. M. Möhler, Mainz</li> <li>o Hr. Prof. Dr. M. Ocker, Berlin</li> <li>o Hr. Dr. Schulze-Bergkamen, NCT, Heidelberg</li> <li>o Hr. Dr. A. Weinmann, Mainz</li> <li>o Hr. Prof. Dr. B. Wörmann, Berlin</li> </ul>
5	Supportive Therapien	<p>Leitung der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Dr. J. Körber, Bad Kreuznach</li> </ul> <p>Mitglieder der AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hr. Dr. J. Arends, Freiburg</li> <li>o Hr. PD Dr. D. Domagk, Münster</li> <li>o Hr. PD Dr. M. Holtmann, Bremerhaven</li> <li>o Fr. PD Dr. M. Keller, Heidelberg</li> <li>o Hr. Prof. Dr. G. Pott, Nordhorn</li> <li>o Fr. J. Riemer, Lebertransplantierte Deutschland e.V.</li> <li>o Fr. U. Ritterbusch, Konferenz Onkologische Krankenpflege</li> <li>o Hr. I. van Thiel, Deutsche Leberhilfe e.V.</li> </ul>

### 3.5. Patienten

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von fünf Patientenvertretern erstellt.

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

## 4. Zeitlicher Ablauf des Leitlinienprojektes

**Tabelle 6: Zeitlicher Ablauf des Leitlinienprojektes**

Zeitraum	Schritte
<b>16.07.2008</b>	1. Beratungsgespräch zwischen der Leitliniensteuergruppe und Vertretern der DGVS, AWMF, DKG und DKH des Leitlinienprogramms Onkologie in Hannover  Teilnehmer: Prof. Dr. Manns, Prof. Dr. Greten, Prof. Dr. Malek, Prof. Dr. Kubicka, PD Dr. Cornberg, Prof. Dr. Trojan, Prof. Dr. Lordick, Frau PD Dr. Dathe, Dr. Follmann MPH MSc, Prof. Dr. Geißler, Frau Prof. Dr. Kopp, Dr. Kohlhuber, Frau Thiel
<b>Januar 2009</b>	Aufnahme in die Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe
<b>Februar 2010</b>	1. Treffen aller Leitliniengruppenmitglieder (Steuergruppe) sowie Mitglieder des Externen Beirats in Berlin zur Konsentierung der Inhalte und Schlüsselfragen; Vorstellung der internationalen Leitlinien und Identifikation der Quellleitlinien
<b>September 2010</b>	2. Treffen aller Leitliniengruppenmitglieder (Steuergruppe) sowie Mitglieder des externen Beirats in Stuttgart, Festlegung der Evidenzgrundlage je Schlüsselfrage
<b>Oktober 2011</b>	1. Konsensuskonferenz in Hannover, Konsentierung der Empfehlungen und Statements, die durch Leitlinienadaptation und durch Expertenkonsens beantwortet wurden.
<b>Juni 2012</b>	2. Konsensuskonferenz in Hannover, Konsentierung der Empfehlungen und Statements, die durch Primärrecherche beantwortet wurden.

## 5. Fragestellung und Gliederung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Als Ausgangspunkt für eine Literaturrecherche erfolgte im Vorfeld eine Gliederung der Leitlinie nach verschiedenen Themenkomplexen. Die Schlüsselfragen wurden im interdisziplinären Konsensus auf dem ersten Arbeitstreffen (Kick-off-Meeting) identifiziert. Um die Schlüsselfragen beantworten zu können, wurde ein Konzept zu ihrer gegenüberstellenden Darstellung mit den Aussagen internationaler Leitlinien und der ihnen zugrunde liegenden Literatur entwickelt.

Folgende Themenkomplexe wurden im Vorfeld und im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz festgelegt:

- Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen / Prävention
- Diagnostik und Klassifikation
- Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren
  - Resektion, Transplantation
  - Ablation
  - Transarterielle Verfahren
- Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Therapien
- Supportivtherapie

In einem zweiten Treffen unter Beteiligung aller Mandatsträger der unterschiedlichen Fachgesellschaften und Institutionen wurde geklärt, auf welcher Grundlage (De-Novo-Recherche, Leitlinienadaptation oder reiner Expertenkonsens) die Schlüsselfragen beantwortet werden sollen (siehe Tabelle 7).

## 6. Methodik

### 6.1. Evidenzbasierung

Beim zweiten Treffen der Steuergruppe im September 2010 wurde festgelegt, welche Schlüsselfragen durch Leitlinienadaptation, durch Expertenkonsens und durch De-Novo-Recherche beantwortet werden sollen.

**Tabelle 7: Übersichtstabelle zur Evidenzgrundlage der Schlüsselfragen**

	Fragen	Experten-konsens	Leitlinien-adaptation	De-Novo-Recherche
1	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?		X	X
2	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der HCC-Entstehung durch eine prophylaktische Maßnahme zu reduzieren und bei wem soll diese durchgeführt werden mit dem Ziel, die Entstehung von HCC zu vermindern?	X	X	
3	Gibt es eine therapeutische Maßnahme zur Verminderung des HCC-Risikos?	X	X	
4	Gibt es eine therapeutische Maßnahme, um das Voranschreiten einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis zu verhindern und damit ggf. das HCC-Risiko zu vermindern?			X
5	Gibt es eine therapeutische Maßnahme zur Verminderung des HCC-Risikos bei Patienten mit einem Diabetes mellitus?			X
6	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?	X	X	
7	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?	X		
8	Wie müssen OP-Präparate histopathologisch beurteilt werden?	X		
9	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und zur Beurteilung eines Resektats?	X		
10	Anhand welcher Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?			X



	Fragen	Experten-konsens	Leitlinien-adaptation	De-Novo-Recherche
11	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?	X		X
12	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?	X	X	
13	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?	X		X
14	Welches der bestehenden Staging-Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?	X		
15	Welches Therapieverfahren wird bei Patienten ohne Leberzirrhose und potentiell resektablem Tumor durchgeführt?	X	X	
16	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll?	X	X	X
17	Welches Therapieverfahren wird bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC, die nicht transplantiert werden können, durchgeführt?			
	a) Patienten mit 1-3 Tumoren < 3cm	X		
	b) Patienten mit 1-3 Tumoren 3-5 cm	X		X
	c) Patienten mit Tumoren > 5 cm	X		
18	Wie soll die Ablation durchgeführt werden?			X
19	Wie soll die Bridgingtherapie durchgeführt werden?	X		X
20	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?			
	a) Therapie der chronischen HCV- und HBV-Infektion	X	X	
	b) Systemische Therapie			X
	c) Immunsuppression nach Transplantation			X

	Fragen	Experten- konsens	Leitlinien- adaptation	De-Novo- Recherche
21	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden?			
	a) nach Ablation	X		
	b) nach Resektion	X		
	c) nach Transplantation	X		
22	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert?	X		X
23	Wie soll die transarterielle Chemoembolisation (TACE) durchgeführt werden?			X
24	Gibt es gesicherte Unterschiede in der Wirksamkeit von transarterieller Chemoembolisation (TACE) und alleiniger transarterieller Embolisation?	X		
25	Welche Erfolgskontrolle ist nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) erforderlich und zu welchem Zeitpunkt?	X		
26	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?	X		
27	Welcher Patient (Stadium und Zirrhosegrad) soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden?		X	
28	Wie lange soll die Therapie durchgeführt werden?	X		
29	Gibt es spezielle klinische Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität von Sorafenib?	X		X
30	Was ist bei Progress unter First-Line-Therapie zu machen bzw. Indikation für eine Zweitlinientherapie?	X		

	Fragen	Experten- konsens	Leitlinien- adaptation	De-Novo- Recherche
31	Chemotherapie des HCCs in nicht zirrhotischer Leber?	X		
32	Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Therapie des HCCs?	X	X	
33	Beeinflussen Ernährungsfaktoren die Prognose bei HCC?	X	X	
34	Beeinflussen Ernährungstherapien die HCC-Prognose?	X	X	
35	Wie lässt sich der Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung des HCC-Patienten behandeln?	X	X	
36	Welche Bedeutung hat die Bewegungstherapie auf die Eindämmung der Nebenwirkungen von Chemotherapie?	X		
37	Welche Bedeutung hat die Bewegungstherapie auf die Lebensqualität und Prognose?	X		
38	Soll den Patienten eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden?	X		
39	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	X		
40	Erfassung der Lebensqualität	X		
41	Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen	X		

## 6.1.1. Leitlinienadaptation

### 6.1.1.1. Recherche

Im Oktober 2009 und Januar 2010 erfolgte die zentrale und systematische Suche nach Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, die entweder auf Englisch oder Deutsch zwischen Januar 2000 bis November 2009 publiziert wurden.

Verwendete Datenbanken:

- Pubmed,
- National Guidelines Clearinghouse,
- Guidelines International Network.

Des Weiteren die Homepages von:

- Leitlinien.de,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Cancer Care Ontario (CCO).

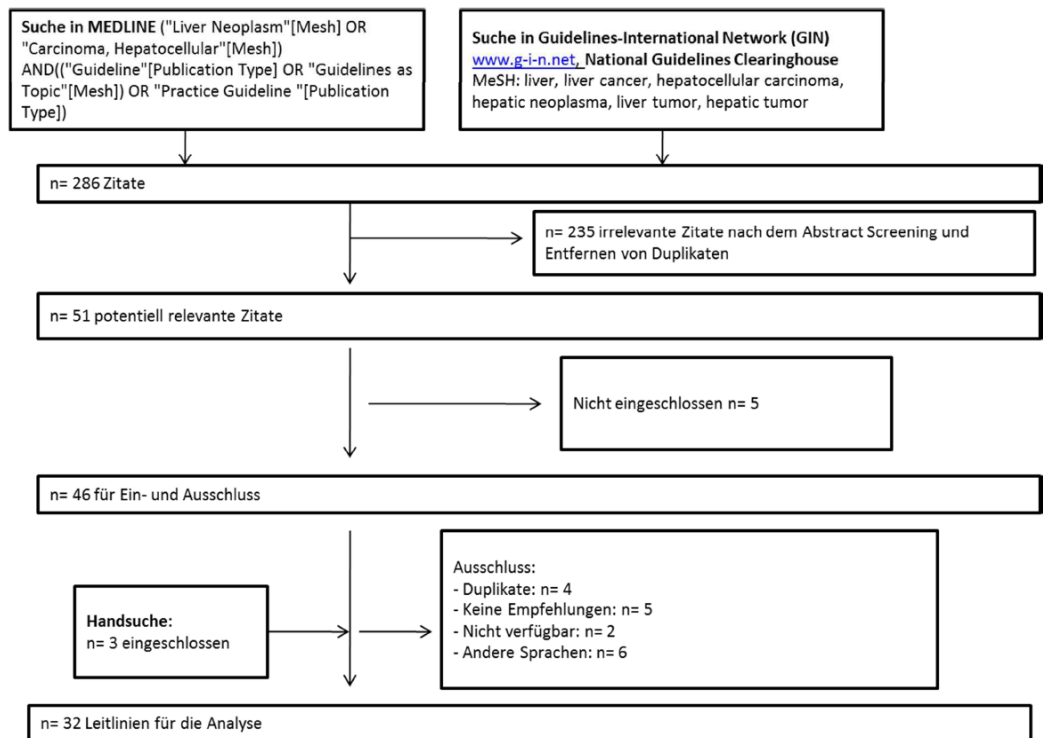
Homepages medizinischer Gesellschaften, die Leitlinien entwerfen:

- Medical Journal of Australia (MJA),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Finnish Medical Society Duodecim,
- National Electronic Library for Health, American Medical Association (AMA),
- British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines,
- Canadian Medical Association,
- Guidelines Advisory Committee Canada,
- New Zealand Guideline Group,
- Ministry of Health Singapore,
- Institute for Clinical Systems Impairment (USA),
- Colorado Clinical Guideline Collaborative,
- Society of Interventional Radiology (SIR),
- American College of Radiology (ACR),
- Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES),
- American College of Surgery (ACS),
- Royal College of Surgeons of England,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- British Cancer Agency, Cancer Council Australia,

- American College of Gastroenterology (ACA), American Gastroenterology Association (AGA),
- British Society of Gastroenterology (BSG),
- French National Society of Gastroenterology,
- Society of Surgery of Alimentary Tract (SSAT),
- College of American Pathologists and Royal College of Pathologists.

Für die MEDLINE wurden folgende Suchbegriffe verwendet: ("Liver Neoplasm"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND ("Guideline "[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Practice Guideline "[Publication Type]). Für die NGC and G-I-N Datenbanken die Suchbegriffe: "liver, liver cancer, hepatocellular carcinoma, hepatic neoplasm, liver tumor, hepatic tumor".

Abbildung 1: Recherche Flowchart



### 6.1.1.2. Leitlinienauswahl

Für die Analyse wurden insgesamt 32 Leitlinien ausgewählt, davon behandelten 11 Leitlinien die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms als Gesamtkomplex, die übrigen 21 Leitlinien jeweils nur einzelne Teilaspekte der Diagnostik und Therapie. Die 32 gefundenen Leitlinien wurden mit dem „Deutschen Instrument zur systematischen Leitlinienbewertung“ (DELBI) Vers. 2005/2006+Domäne 8 bewertet. Weiterhin wurden die Leitlinien und deren Auswertung den Mitgliedern der Leitliniengruppe als PDF- und Excel-Datei vor dem ersten Treffen zur Verfügung gestellt. Von den Mitgliedern der Steuergruppe wurden die 11 kompletten Leitlinien berücksichtigt. Diese Leitlinien wurden zur übersichtlichen Darstellung der Leitlinienbewertung des Gutachters entsprechend dem Rangplatz der bewerteten Gesamt-Scoresumme nach DELBI sortiert (Tabelle 9 und Tabelle 10). Die Ergebnisse wurden den Mitgliedern der Leitliniengruppe als Handout in Tabellenform zur Verfügung gestellt. Der Leitliniengruppe wurden die tabellarische Gegenüberstellung der Leitlinienempfehlungen (Leitliniensynopse) und die zum Vergleich anstehenden Original-Leitlinien als Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt. Als zusätzliches Arbeitsmaterial wurden die bei der Leitlinien-Recherche gefundenen, einzelne Aspekte wie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms abdeckenden 21 Leitlinien, nach DELBI bewertet und der Leitliniengruppe ebenfalls zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 10). Dieses Arbeitsmaterial diente innerhalb der einzelnen Arbeitsgruppen als zusätzliche Quelle.

Die Auswahl relevanter Leitlinien für die Erstellung einer Leitliniensynopse erfolgte mit dem im Methodenreport des Nationalen Programms für VersorgungsLeitlinien empfohlenen Kriterienkatalog (<http://www.versorgungsleitlinien.de>, Zugriff 02.02.2010). Als primäres Auswahlkriterium wurde die methodische Qualität der Leitlinie herangezogen, die durch sieben Aspekte der Domäne 3 definiert ist. Ein Domänenwert  $\leq 0.5$  wurde ergänzend zum eingesetzten Kriterienkatalog als „keine ausreichende“ Qualität definiert. Als weitere Kriterien dienten:

- **Alleinstellung:**  
Leitlinie macht Aussagen zu Problemen, zu denen andere Leitlinien keine Stellung nehmen.
- **Übertragbarkeit:**  
Der Urheber der Leitlinie ist eine wichtige Fachgesellschaft im Themen-Umfeld und die Leitlinie bezieht sich auf die gleiche Bevölkerung wie die Zielleitlinie.
- **Herausgeber/Autoren:**  
Die Leitlinie wurde von einer anerkannten Leitlinien-Organisation mit überregionaler Bedeutung herausgegeben. Die Leitlinie wurde von Autoren verfasst, die bereits wichtige Beiträge im Themen-Umfeld geleistet haben.
- **Gültigkeit:**  
Leitlinie hat angegebene Gültigkeitsdauer und/oder oder 5-jährigen Aktualisierungszeitraum überschritten oder Einzelfallbegründung (klare Hinweise für aktuellere wissenschaftliche Erkenntnisse).

Final wurden die folgenden Quellleitlinien definiert und zur Adaptierung aufgearbeitet:

1. Development of evidence based clinical practice guideline for diagnosis and treatment of HCC, JAN 2008/Japan Society of Hepatology; Makuuchi et al. [7]
2. Management of HCC in ASIA; NOV 2009; Asian Oncology Summit 2009 [11]

Trotz der methodischen Stärken der beiden Leitlinien aus dem asiatischen Raum hat sich die Steuergruppe dazu entschlossen, diese nicht als Quellleitlinien heranzuziehen, da sich diese nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragen lassen.

Die AASLD-Leitlinie hingegen zeigte in der Domäne 3 leichte methodische Schwächen mit einem Domänenwert 0,45. Aufgrund ihrer internationalen Bedeutung von in Deutschland anerkannten Institutionen und Autoren (sog. „Override Kriterien“) und der einfachen Übertragbarkeit wurde von der Steuergruppe diese Leitlinie als Quellleitlinie berücksichtigt.

3. Management of Hepatocellular carcinoma NOV 2005/ USA; AASLD; Bruix/Shermann [5]

**Tabelle 8: Quell-Leitlinien Auswahlverfahren der 11 potentiell relevanten Leitlinien**

Leitlinie (Herausgeber)	Einschlusskriterium Alleinstellung	Einschlusskriterium Übertragbarkeit	Einschlusskriterium Herausgeber	Einschluss kriterium Gültigkeit	DELBI Score Domäne 3	Einschluss
FNCLCC [1]	nein	ja	ja	nein	0,19	nein
EASL [2]	ja	ja	ja	nein	0,16	nein
BSG [3]	nein	ja	ja	nein	0,62	nein
BASL [4]	nein	ja	ja	nein	0,29	nein
AASLD [5]	ja	ja	ja	ja	0,45	ja
SGA [6]	nein	nein	nein	nein	0,5	nein
Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare [7]	nein	nein	ja	ja	0,95	ja
Japan Society of Hepatology [8]	nein	nein	ja	ja	0,26	nein
ESMO [9]	nein	ja	ja	ja	0,24	nein
NCCN [10]	ja	ja	ja	ja	0,35	nein
Asian Oncology Summit [11]	nein	nein	ja	ja	0,57	ja



### 6.1.1.3. Leitlinienbewertung

Es erfolgte die Bewertung der identifizierten Leitlinien mit dem „Deutschen Instrument zur systematischen Leitlinienbewertung“ (DELBI) Vers. 2005/2006+Domäne 8 ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)). Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

**Tabelle 9: Leitlinienbewertung I**

Leitlinie (Herausgeber)	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6	Domäne 7	gesamt	Rang
FNCLCC [1]	0,28	0	0,19	0,5	0	0	0,28	1,25	11
EASL [2]	0,11	0,08	0,16	0,46	0,05	0,33	0,33	1,52	10
BSG [3]	0,61	0,08	0,62	0,75	0,16	0	0,42	2,64	6
BASL [4]	0,55	0,16	0,29	0,66	0,33	0	0,42	2,41	8
AASLD [5]	0,61	0,13	0,45	0,88	0,61	0,33	0,64	3,64	2
SGA [6]	0,44	0,25	0,5	0,71	0,27	0	0,47	2,64	6
Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare [7]	0,55	0,05	0,95	0,75	0,33	0,16	0,55	3,79	1
Japan Society of Hepatology [8]	0,66	0,25	0,26	0,75	0,33	0,16	0,44	2,85	5
ESMO [9]	0,33	0,08	0,24	0,58	0	0,33	0,39	1,95	9
NCCN [10]	0,44	0,42	0,35	0,75	0,16	0,83	0,44	3,39	4
Asian Oncology Summit [11]	0,77	0,21	0,57	0,66	0,33	0,5	0,53	3,57	3

**Tabelle 10: Leitlinienbewertung II**

<b>Leitlinie (Herausgeber)</b>	<b>Domäne 1</b>	<b>Domäne 2</b>	<b>Domäne 3</b>	<b>Domäne 4</b>	<b>Domäne 5</b>	<b>Domäne 6</b>	<b>Domäne 7</b>	<b>gesamt</b>
Haute Autorité de santé [12]	0,66	0,25	0,38	0,66	0,22	0,33	0,33	<b>2,83</b>
REBOC [13]	0,88	0,33	0,5	0,58	0,11	0,5	0,33	<b>3,23</b>
EFSUMB [14]	0,44	0,25	0,29	0,5	0,11	0,17	0,28	<b>2,04</b>
SIR [15]	0,55	0,33	0,71	0,5	0,33	0,33	0,44	<b>3,19</b>
Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo [16]	0,55	0,25	0,48	0,58	0,22	0,33	0,28	<b>2,69</b>
AFEF [17]	0,88	0,25	0,1	0,42	0,22	0	0,17	<b>2,04</b>
ACR [18]	0,22	0,16	0,57	0,5	0	0,17	0,39	<b>2,01</b>
ACR [19]	0,22	0,16	0,57	0,5	0	0,17	0,39	<b>2,01</b>
ACR [20]	0,44	0,25	0,38	0,5	0,11	0,17	0,33	<b>2,18</b>
CCO [21]	1	0,5	0,77	0,83	0,55	0,5	0,55	<b>4,43</b>
CCO [22]	1	0,33	0,62	0,83	0,44	0,66	0,72	<b>4,87</b>
NICE [23]	0,55	0,5	0,52	0,92	0,33	0,5	0,61	<b>3,93</b>
NICE [24]	0,55	0,5	0,38	0,66	0,3	0,5	0,61	<b>3,53</b>

<b>Leitlinie (Herausgeber)</b>	<b>Domäne 1</b>	<b>Domäne 2</b>	<b>Domäne 3</b>	<b>Domäne 4</b>	<b>Domäne 5</b>	<b>Domäne 6</b>	<b>Domäne 7</b>	<b>gesamt</b>
NICE [25]	0,55	0,5	0,48	0,83	0,33	0,5	0,61	<b>3,8</b>
NICE [26]	0,55	0,5	0,64	0,79	0,5	0,5	0,61	<b>4,09</b>
NICE [27]	0,55	0,5	0,64	0,79	0,5	0,5	0,61	<b>4,09</b>
NICE [28]	0,55	0,5	0,64	0,79	0,5	0,5	0,61	<b>4,09</b>
CIRSE [29]	0,66	0,08	0,1	0,42	0	0	0,11	<b>1,48</b>
SAGES [30]	0,55	0,16	0,66	0,83	0,44	0	0,44	<b>3,08</b>
Royal COLLEGE of Surgeons in Ireland [31]	0,33	0,08	0,33	0,66	0	0	0,28	<b>1,68</b>
SLNG [32]	0,77	0,45	0,81	0,83	0,83	0,55	0,64	<b>4,88</b>

#### **6.1.1.4. Adaptierungsprozess**

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden inhaltlich extrahiert und den zu beantwortenden Schlüsselfragen im Rahmen einer Synopse zugeordnet (Dokument auf Anfrage beim Autor erhältlich). Die Empfehlungen/Statements wurden hierbei wörtlich übersetzt und die zugrunde liegende Evidenz zitiert.

#### **6.1.1.5. Weitere genutzte Leitlinien**

Neben den vier Quellleitlinien zum Thema HCC wurden 5 weitere evidenzbasierte Leitlinien für die Adaptierung zu anderen, angrenzenden Thematiken genutzt:

- HBV-S3-Leitlinie der DGVS, Cornberg et al. [33]
- HCV-S3-Leitlinie der DGVS, Sarrazin et al. [34]
- Plauth M et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin Nutr 2006, 25: 285-294 [35]
- Arends J et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006, 25: 245-259 [36]
- Weimann A et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006, 25: 224-244 [37]

#### **6.1.2. Systematische Recherchen**

Die Auswahl der Studien zu den einzelnen Fragestellungen erfolgte durch Methodikerinnen und Methodiker um das Team von PD Dr. Helmut Sitter, Marburg, nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Die eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert und nach dem Oxford-Evidenzklassen-System bewertet.

Die spezifischen Fragestellungen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Recherche-strategien und Trefferangaben und die ein- und ausgeschlossenen Publikationen können ebenso wie die entsprechenden Evidenztabelle dem Kapitel 6.1.2 entnommen werden. Eine komplette Evidenztabelle aller gesichteten und bewerteten Arbeiten ist auf Anfrage bei den Autoren erhältlich.

##### **6.1.2.1. Recherche zum Kapitel Risikofaktoren und Epidemiologie**

**Frage: Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?**

**Frage: Gibt es eine therapeutische Maßnahme, um das Voranschreiten einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung zu verhindern und damit ggf. das HCC-Risiko zu vermindern?**

**Gibt es eine therapeutische Maßnahme zur Verminderung des HCC-Risikos bei Patienten mit einem Diabetes mellitus?**

## Datenbank: Pubmed

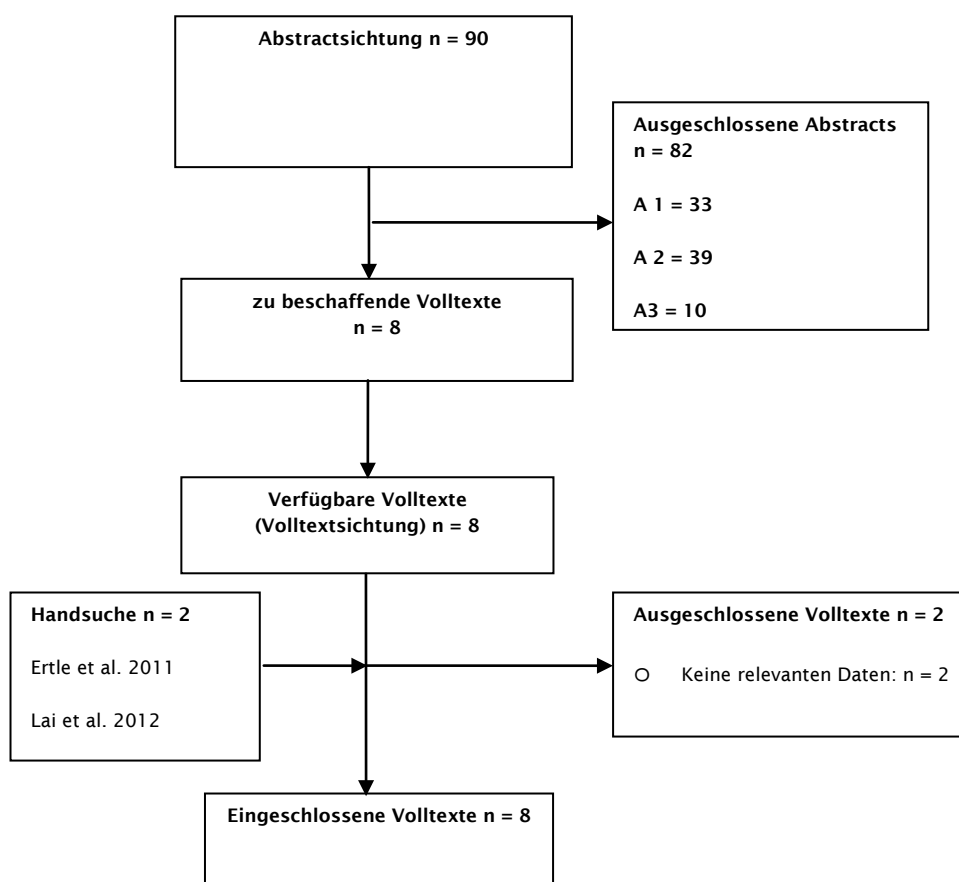
	Suchfrage	Anzahl
#4	#1 AND #2 AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])  Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, German Publication date from 2000/01/01 to 2011/03/31	7
#3	#1 AND nash[All Fields]	83
#2	#1 AND Carcinoma, Hepatocellular/prevention and control"[Mesh]	542
#1	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	22938

Es wurden insgesamt 90 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen, die 83 Treffer der Suchstrategie #3 und die 7 Treffer der Strategie #4.

## Ein- und Ausschlusskriterien für das Abstractscreening

Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlussgründe	
E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch
Ausschlussgründe	
A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

**Ergebnisse des Abstractscreening:**

○ **Eingeschlossene Arbeiten n = 8:**

Ertle, J., Dechene, A., Sowa, J.P., Penndorf, V., Herzer, K., Kaiser, G., Schlaak, J.F., Gerken, G., Syn, W.K., and Canbay, A. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 128, 2436-2443.

Ascha, M.S., Hanouneh, I.A., Lopez, R., Tamimi, T.A., Feldstein, A.F., and Zein, N.N. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51, 1972-1978.

Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., and Thun, M.J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348, 1625-1638.

Angelico, F., Burattin, M., Alessandri, C., Del Ben, M., and Lirussi, F. (2007). Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005166.

Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., and Pagano, G. (2010). A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 52(1), 79-104.

Nkontchou, G., Bastard, J.P., Zioli, M., Aout, M., Cosson, E., Ganne-Carrie, N., Grando-Lemaire, V., Roulot, D., Capeau, J., Trinchet, J.C., *et al.* (2010). Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 53, 827-833.

Donadon, V., Balbi, M., Mas, M.D., Casarin, P., and Zanette, G. (2010). Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 30, 750-758.

Lai, S.W., Chen, P.C., Liao, K.F., Muo, C.H., Lin, C.C., and Sung, F.C. (2012). Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with antidiabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 107, 46-52.

○ **Ausgeschlossene Arbeiten:**

**Keine relevanten Daten n = 2:**

Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010 May;51(5):1820-32.

Takuma Y, Noso K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 2010 March 28;16(12):1436-41.

Tabelle 12: Evidenztabelle zu Risikofaktoren und Epidemiologie

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Ertle J. [38]	2010	Deutschland	Kohortenstudie	162 Patienten mit HCC	Geringe Zirrhose-Inzidenz in NASH/HCC  NASH und HCC sind häufiger mit einem metabolischen Syndrom assoziiert		3b
Ascha M.S. [39]	2010	USA	Kohortenstudie	315 Patienten mit HCV- Zirrhose, 195 Patienten mit NASH-Zirrhose; Inzidenz und Risikofaktorenberechnung für HCC-Entstehung	NASH-Patienten haben stark erhöhtes Risiko, HCC zu entwickeln; Alkoholkonsum in dieser Population als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor		3b
Calle E.E. [40]	2003	USA	Kohortenstudie	Mehr als 900.000 Erwachsene ohne Karzinom bei Studienbeginn, 16 Jahre follow up	57.145 Todesfälle durch Karzinom. Patienten mit BMI 30-35: Mortalitätsrate 19% und Relatives Risiko = 1,9; bei BMI > 35 Mortalitätsrate 48%, Relatives Risiko = 4,5 für HCC bei Männern, keine signifikante Erhöhung bei Frauen	prospektiv	2b
Angelico F. [41]	2007	International	Metaanalyse	Insulin resistance for NAFLD: Metformin vs. control	3 trials included for mortality: no significant difference.	Cochrane review	1a



Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Musso G. [42]	2010	Italien	Review	Metaanalyse zur Therapie von NAFLD und NASH: 13 RCTs für NASH und 19 RCTs für NAFLD	Gewichtsverlust verbesserte hist. Krankheitsaktivität in NASH signifikant. Thiazolidinedione verbesserten Steatosis und Inflammation, aber führten zu Gewichtszunahme. Uneinheitliche Ergebnisse für andere Medikamente	Einige RCTs mit sehr kleiner Fallzahl und verschiedenen Untergruppen. Mit unterschiedlichen. Fallzahlen: Weitere größere RCTs sind notwendig  * Es erfolgte eine Abstufung des LoE der Arbeit von Musso et al. von 2a auf 3a. Die Autoren haben sich ausführlich mit den Studien zur Gewichtsreduktion beschäftigt. Der Endpunkt dieser Studien war jedoch nicht die Zirrhoseentwicklung geschweige denn die HCC-Inzidenz.	3a *
Nkontchou G. [43]	2011	Frankreich	Prognosestudie	100 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: 26 Patienten mit Metformin behandelt, 74 Patienten nicht	Metformin senkt HCC-Inzidenz: HR = 0,19 für HCC und HR = 0,22 für leberassoziierter Tod oder Transplantation.		3b
Donadon V. [44]	2010	Italien	Fall-Kontrollstudie	Beeinflusst Diabetes mellitus Typ 2 HCC? 610 HCC-Pat., 618 Zirrhose-Patienten, 1.696 Kontrollpatienten	84% haben bei HCC-Diagnose bereits Diab.  OR = 2,5 für HCC vs. Kontrolle OR = 1,5 für HCC vs. Zirrhose  Metformin reduziert stat. signifikant HCC-Risiko im Vgl. zu Insulin oder Sulphonurea	retrospektiv Matching	3b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Lai S.W. [45]	2012	Taiwan	Kohortenstudie	19.349 Pat mit Diabetes mellitus (DM), 77.396 ohne DM	HCC hat höhere Inzidenz bei DM: HR = 1,73  Metformin reduziert HCC-Risiko stärker als Thiazolidin.(51% vs. 44%)	Daten von Versicherungen, retrospektiv	3b

### 6.1.2.2. Recherche zum Kapitel Diagnostik

**Frage: Anhand welcher Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?**

**Frage: Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?**

**Frage: Wie ist der Diagnosealgorithmus?**

**Datenbanken: Pubmed**

	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 AND #2 AND (("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields]) OR ("computers"[MeSH Terms] OR "computers"[All Fields] OR "computer"[All Fields]) AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomography"[All Fields] OR "tomography"[MeSH Terms])) OR MRT[All Fields])  Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, German Publication date from 2000/01/01 to 2011/03/31	270
#2	#1 AND diagnosis [Mesh]	1273
#1	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	22938

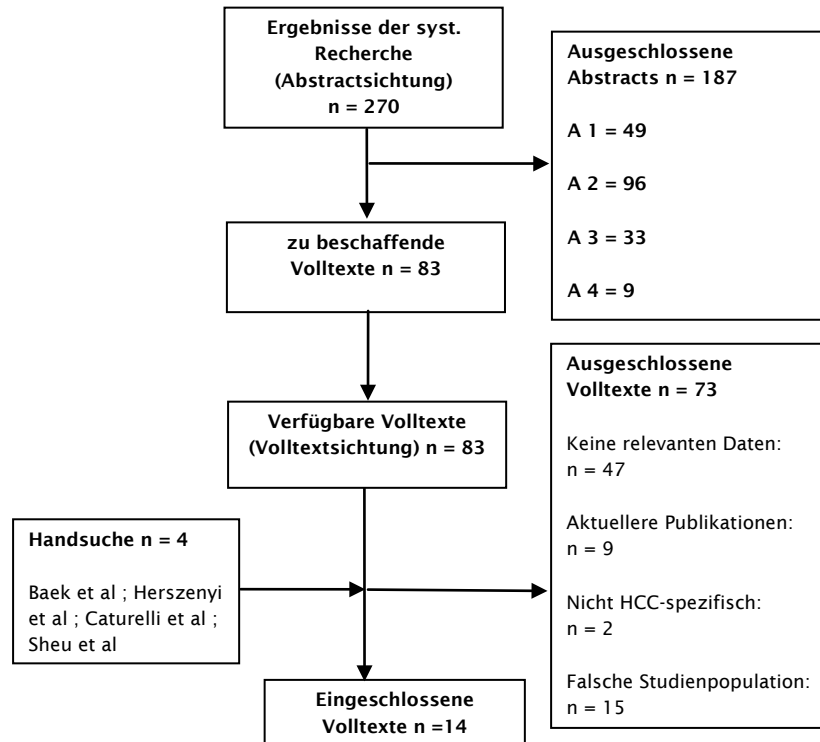
Es wurden insgesamt 270 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen.

#### Einschlussgründe

E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf diagnostische Studien, Fallserie
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch

#### Ausschlussgründe

A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

**Ergebnisse:**○ **Eingeschlossene Arbeiten:**

Khalili, K., Kim, T.K., Jang, H.J., Haider, M.A., Khan, L., Guindi, M., and Sherman, M. (2011). Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 54, 723-728.

Kim, J.E., Kim, S.H., Lee, S.J., and Rhim, H. (2011). Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 196, W758-765.

Forner, A., Vilana, R., Ayuso, C., Bianchi, L., Sole, M., Ayuso, J.R., Boix, L., Sala, M., Varela, M., Llovet, J.M., et al. (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47, 97-104.

Sangiovanni, A., Manini, M.A., Iavarone, M., Romeo, R., Forzenigo, L.V., Fraquelli, M., Massironi, S., Della Corte, C., Ronchi, G., Rumi, M.G., et al. (2010). The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 59, 638-644.

Baek, C.K., Choi, J.Y., Kim, K.A., Park, M.S., Lim, J.S., Chung, Y.E., Kim, M.J., and Kim, K.W. (2012). Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 67, 148-156.

Addley, H.C., Griffin, N., Shaw, A.S., Mannelli, L., Parker, R.A., Aitken, S., Wood, H., Davies, S., Alexander, G.J., and Lomas, D.J. (2011). Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation. *Clin Radiol* 66, 349-356.

Burrel, M., Llovet, J.M., Ayuso, C., Iglesias, C., Sala, M., Miquel, R., Caralt, T., Ayuso, J.R., Sole, M., Sanchez, M., et al. (2003). MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38, 1034-1042.

Colli, A., et al. (2006). Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma : a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 513-523.

Herszenyi, L., Farinati, F., Cecchetto, A., Marafin, C., de Maria, N., Cardin, R., and Naccarato, R. (1995). Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 27, 473-478.

Durand, F., Regimbeau, J.M., Belghiti, J., Sauvanet, A., Vilgrain, V., Terris, B., Moutardier, V., Farges, O., and Valla, D. (2001). Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 35, 254-258.

Wang, P., Meng, Z.Q., Chen, Z., Lin, J.H., Ping, B., Wang, L.F., Wang, B.H., and Liu, L.M. (2008). Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol* 34, 541-546.

Caturelli, E., Bisceglia, M., Fusilli, S., Squillante, M.M., Castelvete, M., and Siena, D.A. (1996). Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Sci* 41, 2326-2331.

Leoni, S., Piscaglia, F., Golfieri, R., Camaggi, V., Vidili, G., Pini, P., and Bolondi, L. (2010). The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 105, 599-609.

Sheu, J.C., Sung, J.L., Chen, D.S., Yang, P.M., Lai, M.Y., Lee, C.S., Hsu, H.C., Chuang, C.N., Yang, P.C., Wang, T.H., et al. (1985). Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 89, 259-266.

#### ○ **Ausgeschlossene Arbeiten:**

##### **Keine relevanten Daten n = 47:**

Amano, S., Ebara, M., Yajima, T., Fukuda, H., Yoshikawa, M., Sugiura, N., Kato, K., Kondo, F., Matsumoto, T., and Saisho, H. (2003). Assessment of cancer cell differentiation in small hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 18, 273-279.

Bartolozzi, C., Battaglia, V., and Bozzi, E. (2011). Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced MR. *Abdom Imaging* 36, 290-299.

Beadsmoore, C.J., Cheow, H.K., Sala, E., Lomas, D.J., Gibbs, P., Save, V., Alison, M.E., and Balan, K.K. (2005). Hepatocellular carcinoma tumour thrombus in a recanalised para-umbilical vein: detection by 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography imaging. *Br J Radiol* 78, 841-844.

Becker-Weidman, D.J., Kalb, B., Sharma, P., Kitajima, H.D., Lurie, C.R., Chen, Z., Spivey, J.R., Knechtle, S.J., Hanish, S.I., Adsay, N.V., et al. (2011). Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging--comparison to prior same-center results after MR systems improvements. *Radiology* 261, 824-833.

Bolog, N., Andreisek, G., Oancea, I., and Mangrau, A. (2011). CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis* 20, 181-189.

Chanyaputhipong, J., Low, S.C., and Chow, P.K. (2011). Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol* 2011, 489342.

Choi, S.H., Lee, J.M., Yu, N.C., Suh, K.S., Jang, J.J., Kim, S.H., and Choi, B.I. (2008). Hepatocellular carcinoma in liver transplantation candidates: detection with gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 191, 529-536.

- Enomoto, S., Tamai, H., Shingaki, N., Mori, Y., Moribata, K., Shiraki, T., Deguchi, H., Ueda, K., Inoue, I., Maekita, T., et al. (2011). Assessment of hepatocellular carcinomas using conventional magnetic resonance imaging correlated with histological differentiation and a serum marker of poor prognosis. *Hepatol Int* 5, 730-737.
- Fukuda, H., Ito, R., Ohto, M., Sakamoto, A., Otsuka, M., Togawa, A., Miyazaki, M., and Yamagata, H. (2011). US-CT 3D dual imaging by mutual display of the same sections for depicting minor changes in hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol*.
- Furlan, A., Marin, D., Cabassa, P., Taibbi, A., Brunelli, E., Agnello, F., Lagalla, R., and Brancatelli, G. (2011). Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: Intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. *Eur J Radiol*.
- Golfieri, R., Marini, E., Bazzocchi, A., Fusco, F., Trevisani, F., Sama, C., Mazzella, G., Cavuto, S., Piscaglia, F., and Bolondi, L. (2009). Small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT. *Radiol Med* 114, 1239-1266.
- Golfieri, R., Renzulli, M., Lucidi, V., Corcioni, B., Trevisani, F., and Bolondi, L. (2011). Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small ( $\leq 2$  cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 21, 1233-1242.
- Goshima, S., Kanematsu, M., Kondo, H., Yokoyama, R., Miyoshi, T., Nishibori, H., Kato, H., Hoshi, H., Onozuka, M., and Moriyama, N. (2006). MDCT of the liver and hypervascular hepatocellular carcinomas: optimizing scan delays for bolus-tracking techniques of hepatic arterial and portal venous phases. *AJR Am J Roentgenol* 187, W25-32.
- Goshima, S., Kanematsu, M., Watanabe, H., Kondo, H., Mizuno, N., Kawada, H., Shiratori, Y., Onozuka, M., Moriyama, N., and Bae, K.T. (2011). Gadoxetate disodium-enhanced MR imaging: differentiation between early-enhancing nontumorous lesions and hypervascular hepatocellular carcinomas. *Eur J Radiol* 79, e108-112.
- Haradome, H., Grazioli, L., Tinti, R., Morone, M., Motosugi, U., Sano, K., Ichikawa, T., Kwee, T.C., and Colagrande, S. (2011). 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* 34, 69-78.
- Holland A.E., Hecht E.M., Hahn W.Y., Kim D.C., Babb J.S., Lee V.S., West A.B., Krinsky G.A. (2005). Importance of Small ( $\leq 20$ -mm) Enhancing Lesions Seen Only during the Hepatic Arterial Phase at MR Imaging of the Cirrhotic Liver: Evaluation and Comparison with Whole Explanted Liver. *Radiology*, 237, 938-944
- Imai, Y., Murakami, T., Hori, M., Fukuda, K., Kim, T., Marukawa, T., Abe, H., Kuwabara, M., Onishi, H., Tsuda, K., et al. (2008). Hypervascular hepatocellular carcinoma: Combined dynamic
- Jang, H.J., Kim, T.K., and Wilson, S.R. (2009). Small nodules (1-2 cm) in liver cirrhosis: characterization with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 72, 418-424.
- Jiang, Y.Y., Wang, X.Y., Guo, X.M., and Jiang, X.X. (2010). [Small hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-induced cirrhosis: a comparison between MRI and MDCT]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 42, 767-772.
- Khatri, G., Merrick, L., and Miller, F.H. (2010). MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18, 421-450
- Kim, J.I., Lee, J.M., Choi, J.Y., Kim, Y.K., Kim, S.H., Lee, J.Y., Han, J.K., and Choi, B.I. (2008). The Value of Gadobenate Dimeglumine-Enhanced Delayed Phase MR Imaging for Characterization of Hepatocellular Nodules in the Cirrhotic Liver. *Invest Radiol* 43, 202-210.
- Kim, M.J. (2011). Current limitations and potential breakthroughs for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut and Liver* 5, 15-21.
- Kim, S.H., Kim, S.H., Lee, J., et al. (2009). Gadoxetic Acid-Enhanced MRI Versus Triple-Phase MDCT for the Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Radiol* 192, 1675-1681.

- Kim, T.K., Lee, K.H., Jang, H.J., Haider, M.A., Jacks, L.M., Menezes, R.J., Park, S.H., Yazdi, L., Sherman, M., and Khalili, K. (2011). Analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced MR findings for characterizing small (1-2-cm) hepatic nodules in patients at high risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 259, 730-738.
- Kim, T.K., Lee, K.H., Khalili, K., and Jang, H.J. (2011). Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 36, 244-263.
- Kim, Y.K., Kim, C.S., Chung, G.H., Han, Y.M., Lee, S.Y., Chon, S.B., and Lee, J.M. (2006). Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 186, 149-157.
- Kim, Y.K., Lee, Y.H., Kim, C.S., Han, Y.M., and Hwang, S.B. (2008). Double-dose 1.0-M gadobutrol versus standard-dose 0.5-M gadopentetate dimeglumine in revealing small hypervascular hepatocellular carcinomas. *Eur Radiol* 18, 70-77.
- Kim, Y.K., Kim, C.S., Han, Y.M., and Lee, Y.H. (2011). Detection of liver malignancy with gadoxetic acid-enhanced MRI: is addition of diffusion-weighted MRI beneficial? *Clin Radiol* 66, 489-496.
- Kim, Y.K., Kim, C.S., Han, Y.M., Yu, H.C., and Choi, D. (2011). Detection of small hepatocellular carcinoma: intraindividual comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI at 3.0 and 1.5 T. *Invest Radiol* 46, 383-389.
- Kogita, S., Imai, Y., Okada, M., Kim, T., Onishi, H., Takamura, M., Fukuda, K., Igura, T., Sawai, Y., Morimoto, O., et al. (2010). Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 20, 2405-2413.
- König, C.W., Trübenbach, J., Fritz, J., Lauer, U.M., Claussen, C.D., Pereira, P.L. (2004). Contrast enhanced MR-guided biopsy of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 29, 71-76.
- Kumano, S., Uemura, M., Haraikawa, T., Hirata, M., Kikuchi, K., Kim, T., Okada, M., Mochizuki, T., and Murakami, T. (2009). Efficacy of double arterial phase dynamic magnetic resonance imaging with the sensitivity encoding technique versus dynamic multidetector-row helical computed tomography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 27, 229-236.
- Lee, J.M., and Choi, B.I. (2011). Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom Imaging* 36, 282-289.
- Limaye, A.R., and Cabrera, R. (2010). Imaging of hepatocellular carcinoma and early diagnosis. *Minerva Med* 101, 395-404.
- Luca, A., Caruso, S., Milazzo, M., Mamone, G., Marrone, G., Miraglia, R., Maruzzelli, L., Carollo, V., Minervini, M.I., Vizzini, G., et al. (2010). Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol* 20, 898-907.
- Ma, Y., Zhang, X.L., Li, X.Y., Zhang, L., Su, H.H., and Zhan, C.Y. (2008). [Value of computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28, 2235-2238.
- Macaron, C., Hanouneh, I.A., Lopez, R., Aucejo, F., and Zein, N.N. (2010). Total tumor volume predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria. *Transplant Proc* 42, 4585-4592.
- Mandai, M., Koda, M., Matono, T., Nagahara, T., Sugihara, T., Ueki, M., Ohyama, K., and Murawaki, Y. (2011). Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. *Br J Radiol* 84, 499-507.
- Martie, A., Sporea, I., Popescu, A., Sirli, R., Danila, M., Serban, C., Ardelean, M., Bota, S., Sendroiu, M., and Chisevescu, D. (2011). Contrast enhanced ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason* 13, 108-113.
- Mita, K., Kim, S.R., Kudo, M., Imoto, S., Nakajima, T., Ando, K., Fukuda, K., Matsuoka, T., Maekawa, Y., and Hayashi, Y. (2010). Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 16, 4187-4192.

Numata, K., Luo, W., Morimoto, M., Kondo, M., Kunishi, Y., Sasaki, T., Nozaki, A., and Tanaka, K. (2010). Contrast enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma. *World J Radiol* 2, 68-82.

Okada, M., Imai, Y., Kim, T., Kogita, S., Takamura, M., Kumano, S., Onishi, H., Hori, M., Fukuda, K., Hayashi, N., et al. (2010). Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 32, 903-913.

Okamoto, D., Yoshimitsu, K., Nishie, A., Tajima, T., Asayama, Y., Ishigami, K., Hirakawa, M., Ushijima, Y., Kakihara, D., Nakayama, T., et al. (2012). Enhancement pattern analysis of hypervascular hepatocellular carcinoma on dynamic MR imaging with histopathological correlation: Validity of portal phase imaging for predicting tumor grade. *Eur J Radiol* 81, 1116-1121.

Park, G., Kim, Y.K., Kim, C.S., Yu, H.C., and Hwang, S.B. (2010). Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas: comparison with gadopentetate dimeglumine. *Br J Radiol* 83, 1010-1016.

Park, Y., Kim, S.H., Jeon, Y.H., Lee, J., Kim, M.J., Choi, D., Lee, W.J., Kim, H., Koo, J.H., and Lim, H.K. (2010). Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience. *Korean J Radiol* 11, 433-440.

Peck-Radosavljevic, M. (2011). Imaging and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 57, 273-286.

Tarhan, N.C., Hatipoglu, T., Ercan, E., Bener, M., Keles, G., Basaran, C., and Bilezikci, B. (2011). Correlation of dynamic multidetector CT findings with pathological grades of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 17, 328-333.

#### **Aktuellere Publikationen n = 9:**

Lim, J.H., Kim, C.K., Lee, W.J., Park, C.K., Koh, K.C., Paik, S.W., and Joh, J.W. (2000). Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *AJR Am J Roentgenol* 175, 693-698.

Mori, K., Scheidler, J., Helmberger, T., Holzknecht, N., Schauer, R., Schirren, C.A., Bittmann, I., Dugas, M., Resiser, M. (2002). Detection of malignant hepatic lesions before orthotopic liver transplantation: accuracy of ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* 179, 1045-1051.

Mortele, K.J., De Keuleleire, K., Praet, M., Van Vlierberghe, H., de Hemptinne, B., and Ros, P.R. (2001). Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients. *Eur Radiol* 11, 1631-1638.

Kim, S.H., Lim, H.K., Lee, W.J., Cho, J.M., and Jang, H.J. (2000). Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging* 25, 246-250.

D'Onofrio, M., Rozzanigo, U., Caffarri, S., Zogno, A., and Procacci, C. (2004). Contrast-enhanced US of hepatocellular carcinoma. *Radiol Med* 107, 293-303.

Noguchi, Y., Murakami, T., Kim, T., Hori, M., Osuga, K., Kawata, S., Kumano, S., Okada, A., Sugiura, T., and Nakamura, H. (2003). Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 180, 455-460.

Ogura, A., Miyai, A., Maeda, F., Hongoh, T., and Kikumoto, R. (2002). [Comparison of contrast resolution between dynamic MRI and dynamic CT in liver scanning]. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 58, 286-291.

Rickes, S., Schulze, S., Neye, H., Ocran, K.W., and Wermke, W. (2003). Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power Doppler sonography in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15, 893-900.



Vilana, R., Llovet, J.M., Bianchi, L., Sanchez, M., Pages, M., Sala, M., Gilibert, R., Nicolau, C., Garcia, A., Ayuso, C., et al. (2003). Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 31, 119-128.

#### **Nicht HCC-spezifisch n = 2:**

Cwikla, J.B., Buscombe, J.R., Mielcarek, W.A., Caplin, M.E., Watkinson, A.J., and Hilson, A.J. (2001). Comparison of functional imaging and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 4, 27-33.

Kim, T., Federle, MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori, Y., (2001). Discrimination of Small Hepatic Hemangiomas from Hypervascular Malignant Tumors Smaller than 3 cm with Three-Phase Helical CT Radiology 219, 699-706.

#### **Falsche Studienpublikation n = 15:**

Chou, C.T., Chen, Y.L., Wu, H.K., and Chen, R.C. (2011). Characterization of hyperintense nodules on precontrast T1-weighted MRI: utility of gadoxetic acid-enhanced hepatocyte-phase imaging. *J Magn Reson Imaging* 33, 625-632.

Edeline, J., Boucher, E., Rolland, Y., Vauleon, E., Pracht, M., Perrin, C., Le Roux, C., and Raoul, J.L. (2012). Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 118, 147-156.

Griffitts, J., Saunders, D., Tesiram, Y.A., Reid, G.E., Salih, A., Liu, S., Lydic, T.A., Busik, J.V., Kang, J.X., and Towner, R.A. (2010). Non-mammalian fat-1 gene prevents neoplasia when introduced to a mouse hepatocarcinogenesis model: Omega-3 fatty acids prevent liver neoplasia. *Biochim Biophys Acta* 1801, 1133-1144.

Han, E.C., Lee, Y.S., Liao, W.S., Liu, Y.C., Liao, H.Y., and Jeng, L.B. (2011). Direct tissue analysis by MALDI-TOF mass spectrometry in human hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 412, 230-239.

Kim, C.K., Lim, J.H., and Lee, W.J. (2001). Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 20, 99-104.

Kim, H.C., Chung, J.W., Jae, H.J., Jeon, U.B., Son, K.R., and Park, J.H. (2008). Hepatocellular carcinoma: prediction of blood supply from an internal mammary artery with multi-detector row CT. *J Vasc Interv Radiol* 19, 1419-1425; quiz 1426.

Kim, S.H., Choi, B.I., Lee, J.Y., Kim, S.J., So, Y.H., Eun, H.W., Lee, J.M., and Han, J.K. (2008). Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the milan criteria before liver transplantation. *Intervirology* 51 Suppl 1, 52-60.

Kimura, M., Sato, M., Shioyama, Y., Hagiwara, T., Horihata, K., Terada, M., Kishi, K., Tanaka, K., and Kawai, N. (2000). [Therapeutic effect of TAE in patients with hepatocellular carcinoma using color Doppler imaging with intravenous ultrasound contrast agent]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 60, 320-323.

Lee, S., Kim, S.H., Park, C.K., Kim, Y.S., Lee, W.J., and Lim, H.K. (2010). Comparison between areas with Gd-EOB-DTPA uptake and without in hepatocellular carcinomas on Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary-phase MR imaging: pathological correlation. *J Magn Reson Imaging* 32, 719-725.

Lin, M.T., Chen, C.L., Wang, C.C., Cheng, Y.F., Eng, H.L., Wang, J.H., Chiu, K.W., Lee, C.M., and Hu, T.H. (2011). Diagnostic sensitivity of hepatocellular carcinoma imaging and its application to non-cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 26, 745-750.

Liu, Q.Y., Huang, S.Q., Chen, J.Y., Li, H.G., Gao, M., Liu, C., and Liang, B.L. (2010). Small hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi: CT and MRI findings. *Abdom Imaging* 35, 537-542.

Long, X.Y., Li, Y.X., Wu, W., Li, L., and Cao, J. (2010). Diagnosis of bile duct hepatocellular carcinoma thrombus without obvious intrahepatic mass. *World J Gastroenterol* 16, 4998-5004.

Maturen, K.E., Nghiem, H.V., Marrero, J.A., Hussain, H.K., Higgins, E.G., Fox, G.A., and Francis, I.R. (2006). Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR Am J Roentgenol* 187, 1184-1187.

Rappeport, E.D., and Larsen, P.N. (2008). [Diagnostic imaging before liver surgery]. *Ugeskr Laeger* 170, 1330-1333.

Sugimachi, K., Shirabe, K., Taketomi, A., Soejima, Y., Iguchi, T., Takeishi, K., Toshima, T., Aishima, S., Tajima, T., and Maehara, Y. (2011). Prognostic significance of preoperative imaging in recipients of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 91, 570-574.

Tabelle 13: Evidenztabelle zur Diagnostik

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkun- gen	Bewertung LoE
Khalili K. [46]	2011	Kanada	Diagnostische Studie	84 Pat mit 1-2 cm Knoten (mit 34 malignen und 67 non-malignen Knoten); Diagnose mit CEUS, CT, MRI	Biopsie und Follow- up	CEUS, CT, MRI zeigen: Sensitivität 53%-62%, Spezifität 91%-100%;  Sequentiell Kombination von 2 Scans ergibt Sensitivität 74%-89% und Spezifität 91%-99%  Bildgebung hat im Vgl. zu zweifacher Bildgebung gleiche Spezifität bei geringerem Ressourcenverbrauch		2b
Kim J.E. [47]	2011	Südkorea	Diagnostische Studie	Retrospektiv, 66 Patienten mit hypervaskularisiertem HCC 1 cm oder kleiner	Biopsie, Resektat, Follow-up: zusammengesetztes Verfahren	Hyperintensität in T2-gewichteten Aufnahmen; Hyperintensität auf diffusionsgewichteten Aufnahmen  Hyperintensität in T2-gewichteten und auf diffusionsgewichteten Aufnahmen  Sensitivität 91%; 73%; 68%  Spezifität 79%; 85%; 88%  Hyperintensität in T2- und Diffusionswichtung ist hilfreich in Diagnostik für hypervaskularisiertem. HCC < 1 cm		3b
Forner A. [48]	2008	USA	Diagnostische Studie	89 Patienten mit Zirrhose bekamen KM-verstärkten US (CEUS), dynamisches MRT und Biopsie	Biopsie der Leber	Diagnosestellung für HCC < 20 mm kann erfolgen bei eindeutigem CEUS+MRT; Sensitivität dieser noninvasiven Kriterien ist 33%		2b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkun- gen	Bewertung LoE
Sangiovanni A. [49]	2010	Italien	Diagnostische Studie	64 Patienten mit 1-2 cm großen Knoten in der Leber bekamen CEUS, CT, MRT und Biopsie	Histopathologischer Befund nach Biopsie	Sensitivität US:26%, CT:44%, MRT:44% bei 100% Spezifität; Knoten von 1-2cm Größe können durch eine alleinige Bildgebung ausreichend entdeckt werden und verringern so Notwendigkeit von Feinnadelbiopsie		2b
Baek C.K. [50]	2012	Korea	Diagnostische Studie	51 Patienten: Gado MRI vs. multiphasische MDCT	Zusammengesetzte Methoden	ROC: 0,85-0,92 kein signifikanter Unterschied Sensitivität 0,75%-0,92% Sensitivität 0,78%-0,86% keine overall sign. Spezifität fehlt		2b
Addley H.C. [51]	2011	UK	Diagnostische Studie	39 Pat. mit Transplantation und Triple Phase MDCT, 29 Patienten in histologischer Untersuchung HCC, 10 Patienten-Kontrollen	Histologie	Für HCC-Läsionen: Sensitivität 65%-75% Spezifität 47%-88% Größe der Läsion und größere Erfahrung des Radiologen führten zu signifikant höherer Genauigkeit bei HCC-Entdeckung. Spezifität und Sensitivität v. Multidetector CT sind vergleichbar mit Helical CT	Konfidenzintervalle angegeben	2b
Burrell M. [52]	2003	Spanien	Diagnostische Studie	50 Patienten mit Zirrhose, davon 29 mit HCC, bekamen vor Transplantation noch MRT-Angiographie und Helical CT	Pathologischer Befund des Explantats	MR Angiographie-per-Patient-Sensitivität: 100%, Spezifität:95%, Genauigkeit:98% für HCC-Entdeckung; CT-per-Patient-Sensitivität: 100%; MR Angiographie hat hohe diagnostische Genauigkeit für HCC > 10mm und ist optimal für HCC-Staging vor kurativer Therapie		2b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkun- gen	Bewertung LoE
Colli A. [53]	2006	Italien	Systematic Review	Metaanalyse zur Diagnostik des HCC	30 Studien:  US (14 Studien): Sensitivität 60%, Spezifität 97%.  CT (10 Studien): Sensitivität 68%, Spezifität 93%.  MRI (9 Studien): Sensitivität 81%, Spezifität 85%.  Bei AFP zu große Variation (Schwellenwerte)	Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität nicht modelliert	1a	2b
Herszenyi L. [54]	1995	Italien	Diagnostische Studie	226 Patienten mit V.a. Lebermalignitäten bekamen Feinnadelbiopsie	OP, Lipiodol- Angiographie oder CT	Sensitivität FNB: 93 %, Spezifität: 100%; Erste Wahl der invasiven Diagnostik		3b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkun- gen	Bewertung LoE
Durand F. [55]	2001	Frank- reich	Diagnostische Studie	137 Patienten mit Verdacht auf HCC bekamen US- gesteuerte Biopsie vor Resektion bzw. Transplantation	Pathologischer Befund aus Explantat/Resektat	Biopsie Sensitivität: 90%, Genauigkeit: 91%; Tumorstreuung entlang Nadelverlauf in 1,6% der Fälle; Risiko der Biopsie sollte mit Risiko vor aggressiver Therapie bei Nicht-Malignität abgeglichen werden.	Keine Angaben über Auswer- tung der. Biopsie bzw. des Referenz- standards	3b
Wang P. [56]	2008	China	Diagnostische Studie	3.011 Patienten mit Verdacht auf primäres HCC; 2.528 bekamen US- gesteuerte Feinnadelbiopsie	Histopathologie oder initiale maligne Zytologie mit Follow-up Bildgebung oder klinischem Follow- up	Sensitivität: 91,5%, Spezifität: 100%, positiv prädiktiver Wert: 100%, negativ prädiktiver Wert: 59,1%, Genauigkeit: 92,4%; Feinnadelbiopsie ist wertvoll in Diagnostik, aber Blutungsrisiko; Tumorstreuung ohne Auswirkung auf Prognose	Große Gruppen- größe, retrospek- tiv, keine Angaben über Auswer- tung des diagno- stischen Tests bzw. des Referenz- standards	3b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkun- gen	Bewertung LoE
Caturelli E. [57]	1996	Italien	Diagnostische Studie	131 Patienten mit Zirrhose bekamen US- gesteuerte Feinnadelbiopsie	Klinische Diagnose, hepatische Arteriographie, CT, laparoskopische Biopsie, chirurgische Biopsie oder Autopsie	Spezifität: 100%; Zytologie-Genauigkeit: 85,6%, Mikrohistologie-Genauigkeit: 66,1%; Zytologische Single-Biopsie-Technik ist ausreichend und billiger als beide Methoden zusammen.	Uneinheitli- cher Referenz- standard	3b
Khalili K. [46]	2011	Kanada	Diagnostische Studie	84 Pat. mit 1-2 cm Knoten (mit 34 malignen und 67 non-malignen Knoten) Diagnose mit CEUS, CT, MRI	Biopsie und Follow- up	CEUS, CT, MRI zeigen: Sensitivität 53%-62%, Spezifität 91%-100%;  Sequentiell Kombination von 2 Scans ergibt Sensitivität 74%-89% und Spezifität 91%-99%  Bildgebung hat im Vgl. zu zweifacher Bildgebung gleiche Spezifität bei geringerem Ressourcenverbrauch		2b
Leoni S. [58]	2010	Italien	Diagnostische Studie	60 zirrhotische Patienten mit kleinem Leberknoten (10-30 mm): CEUS, Helical CT, Gadolinium-MR und SPIO-MR (bei 54 Patienten)	Biopsie, Follow-up, zusammengesetz- tes Verfahren	Gad-MR war am sensitivsten, SPIO-MR: Sensitivität 50%, Spezifität 94%. EASL-noninvas. Kriterien: Sensitivität 80%; AASDL-noninvas. Kriterien: Sensitivität 82%	Prospektiv Verblin- dung	2b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Referenzstandard	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Sheu J.C. [59]	1985	Taiwan	Fallserie	28 Patienten mit asymptomatischem HCC (< 5 cm) erhalten Real-time US (36-860 Tage) zur Bestimmung der HCC- Wachstumsrate		Mediane Verdopplungszeit: 117 Tage. Ohne Einfluss auf diese Zeit war: Alter, Geschlecht, HBsAg Status, Leberfunktion und Stadium der Zirrhose. Anfängliche Tumorgroße korreliert schwach: Je größer Initialtumor, desto länger Verdopplungszeit.	Einschluss- kriterien fraglich. Empfeh- lung für Screening zur Früherken- nung von HCC: 4-5 Monate	4



### 6.1.2.3. Recherche zum Kapitel Resektion/Ablation/Transplantation

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

**Frage: Wie soll die Ablation durchgeführt werden?**

	Suchfrage	Anzahl
#3	Search #1 AND #2 and liver cirrhosis Limits: English, German Publication date to 2011/03/31	92
#2	#1 AND resection	240
#1	hepatocellular carcinoma AND ablation	533

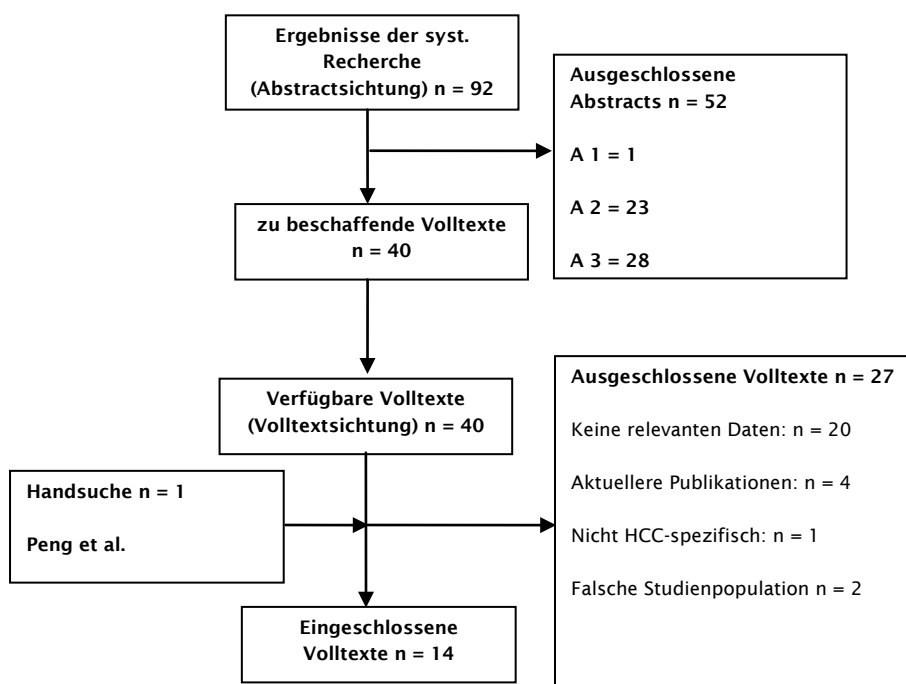
Es wurden insgesamt 92 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen.

#### Einschlussgründe

E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und Leberzirrhose
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Kohortenstudien
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch

#### Ausschlussgründe

A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

**Ergebnisse:**

### ○ **Eingeschlossene Arbeiten:**

Yamakado, K., Nakatsuka, A., Takaki, H., Yokoi, H., Usui, M., Sakurai, H., Isaji, S., Shiraki, K., Fuke, H., Uemoto, S., et al. (2008). Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 247, 260-266.

Peng, Z.W., Zhang, Y.J., Liang, H.H., Lin, X.J., Guo, R.P., and Chen, M.S. (2012). Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 262, 689-700.

Chua, T.C., Liauw, W., Saxena, A., Chu, F., Glenn, D., Chai, A., and Morris, D.L. (2010). Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 30, 166-174.

Kim, J.H., Won, H.J., Shin, Y.M., Kim, S.H., Yoon, H.K., Sung, K.B., and Kim, P.N. (2011). Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 18, 1624-1629.

Morimoto, M., Numata, K., Kondou, M., Nozaki, A., Morita, S., and Tanaka, K. (2010). Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 116, 5452-5460.

Shibata, T., Isoda, H., Hirokawa, Y., Arizono, S., Shimada, K., and Togashi, K. (2009). Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 252, 905-913.

Ferrari, F.S., Megliola, A., Scorzelli, A., Stella, A., Vigni, F., Drudi, F.M., and Venezia, D. (2007). Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. *Radiol Med* 112, 377-393.

Ohmoto, K., Yoshioka, N., Tomiyama, Y., Shibata, N., Kawase, T., Yoshida, K., Kuboki, M., and Yamamoto, S. (2009). Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 24, 223-227.

Ikedo, M., Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T., and Kuriyama, H. (2001). Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31, 322-326.

Lencioni, R.A., Allgaier, H.P., Cioni, D., Olschewski, M., Deibert, P., Crocetti, L., Frings, H., Laubenberger, J., Zuber, I., Blum, H.E., et al. (2003). Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228, 235-240.

Lin, S.M., Lin, C.J., Lin, C.C., Hsu, C.W., and Chen, Y.C. (2005). Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54, 1151-1156.

Shiina, S., Teratani, T., Obi, S., Sato, S., Tateishi, R., Fujishima, T., Ishikawa, T., Koike, Y., Yoshida, H., Kawabe, T., et al. (2005). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129, 122-130.

Brunello, F., Veltri, A., Carucci, P., Pagano, E., Ciccone, G., Moretto, P., Sacchetto, P., Gandini, G., and Rizzetto, M. (2008). Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 43, 727-735.

Orlando, A., Leandro, G., Olivo, M., Andriulli, A., and Cottone, M. (2009). Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 104, 514-524.

○ **Ausgeschlossene Arbeiten n = 27:**

**Keine relevanten Daten n = 20:**

Neeff H, Makowiec F, Harder J, Gump V, Klock A, Thimme R et al. [Hepatic resection for hepatocellular carcinoma--results and analysis of the current literature]. Zentralbl Chir 2009 April;134(2):127-35.

Hoffmann K, Schmidt J. [New surgical approaches in the treatment of hepatocellular carcinoma]. Z Gastroenterol 2009 January;47(1):61-7.

Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J. [Percutaneous radiofrequency ablation of liver cell carcinoma: a current overview]. Radiologe 2004 April;44(4):330-8.

Hubner M, McCormack L, Clavien PA. [Surgical therapy of liver tumors: resection vs. ablation]. Praxis (Bern 1994 ) 2005 August 17;94(33):1255-9.

Pawlik TM, Scoggins CR, Thomas MB, Vauthey JN. Advances in the surgical management of liver malignancies. Cancer J 2004 March;10(2):74-87.

Beaugrand M, N'kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005;25(2):201-11

Lencioni R, Crocetti L. Image-guided thermal ablation of hepatocellular carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2008 June;66(3):200-7.

Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. Ann Surg Oncol 2010 May;17(5):1226-33.

Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. Oncogene 2006 June 26;25(27):3848-56.

Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. Liver Transpl 2004 February;10(2 Suppl 1):S91-S97.

Lencioni R, Della PC, Bartolozzi C. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation in the therapeutic management of hepatocellular carcinoma. Abdom Imaging 2005 July;30(4):401-8.

Singal AG, Marrero JA. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2010 May;26(3):189-95.

Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2010 June;12(5):302-10.

Livraghi T, Meloni F, Di SM, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? Hepatology 2008 January;47(1):82-9.

Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma. An updated analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2006;23:1535-47.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004 February;10(2 Suppl 1):S115-S120.

Crocetti L, Lencioni R. Thermal ablation of hepatocellular carcinoma. Cancer Imaging 2008;8:19-26.

Beaugrand M, Seror O. Transcutaneous treatments of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: present status and future developments. Curr Pharm Des 2007;13(32):3274-8.

Fartoux L, Arrive L, Andreani T, Serfaty L, Chazouilleres O, Tubiana JM et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with acetic acid percutaneous injection. Gastroenterol Clin Biol 2005 December;29(12):1213-9.

Santambrogio R, Bianchi P, Palmisano A, Donadon M, Moroni E, Montorsi M. Radiofrequency of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: a critical appraisal of the laparoscopic approach. J Exp Clin Cancer Res 2003 December;22(4 Suppl):251-5.

**Aktuellere Publikationen n = 4:**

Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. Eur Radiol 1996;6(5):682-96.

Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, Dapri G, Spinelli A, Podda M. Perspectives and drawbacks of minimally invasive surgery for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2002 January;49(43):56-61.

Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. Oncologist 2001;6(1):14-23.

Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. Minerva Chir 2002 April;57(2):165-76.

**Nicht HCC-spezifisch n = 1:**

Xia F, Wang S, Ma K, Feng X, Su Y, Dong J. The use of saline-linked radiofrequency dissecting sealer for liver transection in patients with cirrhosis. J Surg Res 2008 September;149(1):110-4.

**Falsche Studienpublikation n = 2:**

Santambrogio R, Costa M, Barabino M, Opocher E. Laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma using ultrasound-guided selective intrahepatic vascular occlusion. Surg Endosc 2008 September;22(9):2051-5.

Sato M, Watanabe Y, Ueda S, Iseki S, Abe Y, Sato N et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1996 May;110(5):1507-14.

Tabelle 14: Evidenztabelle zu Resektion/Ablation/Transplantation

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Yamakado K. [60]	2008	Japan	Kohortenstudie	166 Patienten mit Zirrhose Child-Pugh-A + entweder 1 HCC 5cm Ø od. bis zu 3 HCCs je 3 cm; 104 RFA + Chemoembolisation, 62 Hepatektomie	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben	Ungleiche Gruppengröße, z.T. ungleiche RFA-Durchführung, keine Randomisierung, retrospektive Studie	4
Peng Z.W. [61]	2012	China	RCT	139 Patienten mit Rezidiv, singulärem HCC < 5 cm Ø oder 3x < 3cm nach RFA oder Hepatektomie; 69 TACE + RFA, 70 nur RFA	Signifikant besseres Gesamt- und rezidivfreies Überleben in TACE + RFA-Gruppe; Prognostischer Faktor für Gesamtüberleben: Intervall zwischen erster Behandlung und Rezidiv, Allokation; Prognostischer Faktor für rezidivfreies Überleben: s.o. + Tumorgroße	Kleine Fallzahl von n = 139 Patienten Single Center Wechsel in der Ausstattung (CT) (technische Parameter jedoch gleich)	1b
Chua T.C. [62]	2010	Australien	Review	Systematische Review: Effekt von transarterieller Chemoembolisation als neoadjuvanter Therapie für unresizierbares HCC	TACE ist sichere Prozedur; Keine Verbesserung d. krankheitsfreien Überlebens durch TACE; keine Aussage über Gesamtüberleben möglich	18 Studien insgesamt; 3 RCT, 15 Observational Studies, NRCTs und Fall-Kontroll-Studien; 3.927 Patienten, davon 1.293 TACE <-> 2.534 keine neoadjuvante TACE  TACE ist sichere Prozedur; keine Verbesserung d. krankheitsfreien Überlebens durch TACE; keine Aussage über Gesamtüberleben möglich	3a

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Kim J.H. [63]	2011	Korea	Kohortenstudie	123 Pat. mit singulärem HCC zw. 3-5 cm Ø; davon 57 Patienten TACE + RFA, 66 RFA allein	Signifikant geringere lokale Tumorprogressionsrate nach 1, 2, 3, 5 u. 7 Jahren in TACE + RFA als in RFA;	Kurze Selbstkritik, ungleich langes Follow-up, retrospektiv	2b
Morimoto K. [64]	2010	Japan	RCT	37 Patienten mit singulärem HCC; 18 RFA, 19 TACE + RFA	Signifikant geringere Lokalprogressionsrate nach 1, 2 u. 3 Jahren in TACE + RFA;  Kein sign. Unterschied in Gesamtrezidivrate; kein signifikanter Unterschied in Überlebensrate	kleine Gruppengröße	1b
Shibata T. [65]	2009	Japan	RCT	89 Patienten mit < 3 HCCs mit < 3 cm Ø; 46 Patienten RFA + Chemoembolisation, 43 Patienten RFA	Kein sign. Unterschied in lokaler Tumorprogression, Gesamtüberleben, lokaler progressfreiem Überleben od. event-free survival	Selbstkritik vorhanden, keine Differenzierung der versch. HCC-Entitäten (histologisches Staging, Biopsie nicht gemacht)  Keine adäquate Randomisierung	2b
Ferrari F.S. [66]	2007	Italien		81 Patienten mit Zirrhose + HCC; 41 Laserablation, 40 RFA	Nicht signifikant bessere Überlebensraten nach RFA; Child-Pugh-Klasse als wichtigster prognostischer Faktor für Überleben		2b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Ohmoto K. [67]	2009	Japan	Kohorten-studie	83 Patienten mit mehreren HCCs je < 2 cm; 34 RFA, 49 PMCT (percutaneous microwave coagulative therapy)	Lokalrezidiv signifikant geringer bei RFA, Gesamtüberleben signifikant höher nach RFA, Schmerz und Fieber nach PMCT signifikant öfter	Ungleich langes Follow-up, Pat. wählen Behandlung selbst, Selbstkritik vorhanden, retrospektiv	3b
Ikeda M. [68]	2001	Japan	Kohorten-studie	119 Patienten mit singulärem HCC < 3 cm Ø; 23 RFA, 96 PEI	Kein sign. Unterschied im lokal. Rezidivfreien Überleben, Komplette Tumoransprechrates bei RFA 100%, bei PEI 94%	Ungleiche Gruppengröße, Follow-up bei RFA nur 11,4 Monate, bei PEI 30,8 Monate!	2b
Lencioni R. [69]	2003	Italien	Kohorten-studie	102 Patienten mit Zirrhose + 1 HCC Ø 5 cm od. ≤ 3 cm Ø; 50 PEI, 52 RF thermal ablation	Signifikant besseres lokal rezidivfreies Überleben in RFA; nicht signifikant: RFA besseres Gesamtüberleben	Signifikanter Unterschied in Alter der Patienten in beiden Gruppen und [Albumin]; Nur 2 Jahre Follow-up	2b



Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Lin S. M. [70]	2005	Taiwan	RCT	187 Patienten mit HCC je < 3 cm Ø; 62 RFTA, 62 PEI, 63 PAI	Lokalrezidivrate signifikant geringer in RFTA als in PAI u. PEI; Kein signifikanter Unterschied in neu aufgetretenem HCC; signifikant höheres Gesamtüberleben in RFTA als in PEI u. PAI; kein signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben zwischen PAI u. PEI; krebsfreie Überlebenszeit signifikant länger in RFTA als in PEI u. PAI; kein signifikanter Unterschied in krebsfreiem Überleben zwischen PEI u. PAI		1b
Shiina S. [71]	2005	Japan	RCT	232 Patienten mit < 3 HCC je < 3 cm Ø + Leberzirrhose; 118 RFA, 114 PEI	Signifikant längeres Überleben in RFA, sign. um 46% geringeres Sterberisiko bei RFA, sign. um 88% geringeres lokales Rezidivrisiko bei RFA, sign. um 43% geringeres Gesamtrezidivrisiko bei RFA		1b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Brunello F. [72]	2008	Italien	RCT	139 Patienten mit Zirrhose + 1-3 HCCs; 70 RFA, 69 PEI	Signifikant besseres komplettes Tumoransprechen in RFA; signifikant besseres frühes Tumoransprechen in RFA;	Selbstkritik vorhanden; vorzeitiger Abbruch wegen signifikant höherer Wirksamkeit von RFA	2b
Orlando A. [73]	2009	Italien	Metaanalyse	Metaanalyse v. RCTs: Vergleich v. Radiofrequenz-Ablation u. PEI in Bezug auf Gesamtüberleben, 1-, 2- u. 3-J.-Überleben, Lokalrezidiv- rate, krebsfreie 1, 2 u. 3-J- Überlebensrate u. Tumoransprechrte	5 RCTs mit 701 Patienten Gesamtüberleben signifikant besser in Radiofrequenz- Ablation als in PEI  risk diff. =0,116 and local recurrence rate sign. lower	Selbstkritik vorhanden, 5 RCTs, insg. 701 Patienten; 354 RF u. 347 PEI	1a

**Frage: Wie soll die Bridgingtherapie durchgeführt werden?****Datenbanken:** Pubmed

	Suchfrage	Anzahl
#4	#1 AND #2 AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR bridging [all fields])	149
#3	#1 AND #2 AND "Liver Transplantation"[Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, German Publication date from 2000/01/01 to 2011/03/31	147
#2	#1 Ablation Techniques"[Mesh]	1393
#1	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	22938

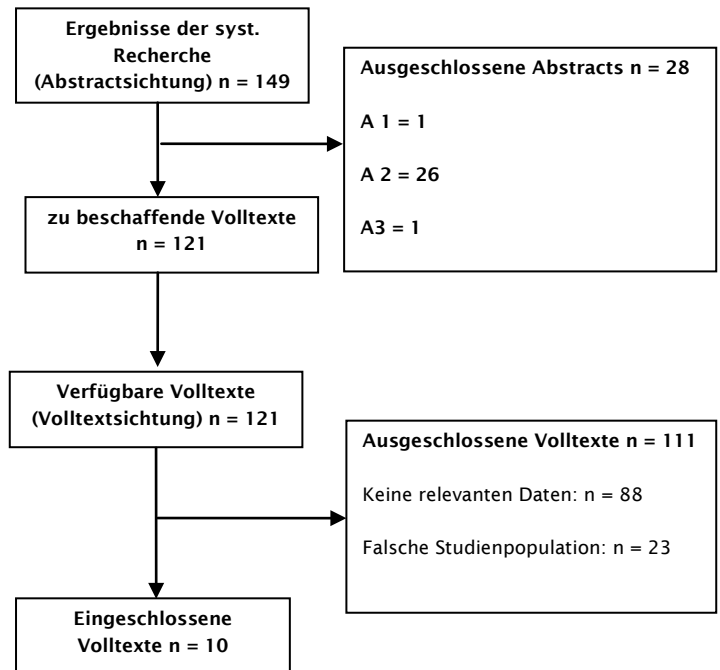
**Einschlussgründe**

E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vor Lebertransplantation
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Kohortenstudie
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch

**Ausschlussgründe**

A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Es wurden insgesamt 149 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen.

**Ergebnisse:**

○ **Eingeschlossene Arbeiten n = 10:**

Mazzaferro, V., Battiston, C., Perrone, S., Pulvirenti, A., Regalia, E., Romito, R., Sarli, D., Schiavo, M., Garbagnati, F., Marchiano, A., et al. (2004). Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240, 900-909.

Pompili, M., Mirante, V.G., Rondinara, G., Fassati, L.R., Piscaglia, F., Agnes, S., Covino, M., Ravaioli, M., Fagioli, S., Gasbarrini, G., et al. (2005). Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 11, 1117-1126.

Wong, L.L., Tanaka, K., Lau, L., and Komura, S. (2004). Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transplant* 18, 227-234.

Yao, F.Y., Kerlan, R.K., Jr., Hirose, R., Davern, T.J., 3rd, Bass, N.M., Feng, S., Peters, M., Terrault, N., Freise, C.E., Ascher, N.L., et al. (2008). Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48, 819-827.

Graziadei, I.W., Sandmueller, H., Waldenberger, P., Koenigsrainer, A., Nachbaur, K., Jaschke, W., Margreiter, R., and Vogel, W. (2003). Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 9, 557-563.

Majno, P.E., Adam, R., Bismuth, H., Castaing, D., Ariche, A., Krissat, J., Perrin, H., and Azoulay, D. (1997). Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226, 688-701; discussion 701-683.

Millonig, G., Graziadei, I.W., Freund, M.C., Jaschke, W., Stadlmann, S., Ladurner, R., Margreiter, R., and Vogel, W. (2007). Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 13, 272-279.

Otto, G., Herber, S., Heise, M., Lohse, A.W., Monch, C., Bittinger, F., Hoppe-Lotichius, M., Schuchmann, M., Victor, A., and Pitton, M. (2006). Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 12, 1260-1267.

Chapman, W.C., Majella Doyle, M.B., Stuart, J.E., Vachharajani, N., Crippin, J.S., Anderson, C.D., Lowell, J.A., Shenoy, S., Darcy, M.D., and Brown, D.B. (2008). Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 248, 617-625.

Fisher, R.A., Maluf, D., Cotterell, A.H., Stravitz, T., Wolfe, L., Luketic, V., Sterling, R., Shiffman, M., and Posner, M. (2004). Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clin Transplant* 18, 502-512.

○ **Ausgeschlossene Arbeiten n = 111:**

**Keine relevanten Daten n = 88:**

Livraghi T, Mäkisalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today. *Scand J Surg*. 2011;100(1):22-9.

Colombo M, Sangiovanni A. How I manage my patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2011 Jan;31 Suppl 1:145-50.

Cicinnati VR, Sotiropoulos GC, Beckebaum S. Established and emerging therapies for hepatocellular carcinoma. *Minerva Med*. 2010 Dec;101(6):405-18.

DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, Ho CS, Beecroft JR, Vollmer CM, Ghanekar A, Guba M, Cattral MS, McGilvray ID, Grant DR, Greig PD. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2011 Jan;13(1):24-32.

- Ye SL, Takayama T, Geschwind J, Marrero JA, Bronowicki JP. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:34-41.
- Malek NP, Vogel A, Manns MP. [Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma]. *Internist (Berl)*. 2010 Nov;51(11):1374-81.
- Naugler WE, Sonnenberg A. Survival and cost-effectiveness analysis of competing strategies in the management of small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2010 Oct;16(10):1186-94.
- Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, Spivey JR, Parekh S, Knechtle SJ, Carew JD, Kauh JS, Kim HS. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8):1197-204.
- Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, Nagorney D; American Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010 Jun;12(5):302-10.
- Andreana L, Burroughs AK. Treatment of early hepatocellular carcinoma: How to predict and prevent recurrence. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42 Suppl 3:S249-57.
- Tremosini S, Reig M, de Lope CR, Forner A, Bruix J. Treatment of early hepatocellular carcinoma: Towards personalized therapy. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42 Suppl 3:S242-8.
- Panaro F, Piardi T, Audet M, Gheza F, Woehl-Jaegle ML, Portolani N, Cinqualbre J, Wolf P. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1179-81.
- Schumacher PA, Powell JJ, MacNeill AJ, Buczkowski AK, Erb SR, Ho SG, Scudamore CH, Steinbrecher UP, Weiss A, Yoshida E, Chung SW. Multimodal therapy for hepatocellular carcinoma: a complementary approach to liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2010 Jan-Mar;9(1):23-32.
- Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int*. 2010 Jul;23(7):712-22.
- Vivanco M, Gabrielli M, Jarufe N, Humeres R, Rios H, Palacios JM, Zapata R, Sanhueza E, Contreras J, Rencore G, Rossi R, Martínez J, Pérez R, Guerra J, Arrese M, Figueroa E, Soza A, Yáñez R, Hepp J. Bridge therapy in hepatocellular carcinoma before liver transplantation: the experience of two Chilean centers. *Transplant Proc*. 2010 Jan-Feb;42(1):296-8.
- Singhal A, Jabbour N. Hepatocellular carcinoma: status in the era of liver transplantation. *J Okla State Med Assoc*. 2009 Dec;102(12):355-61.
- Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, Lamerz R, Trumm C, Zech CJ, Wilkowski R, Graeb C. [Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol*. 2010 Feb;48(2):274-88.
- Cha CH, Saif MW, Yamane BH, Weber SM. Hepatocellular carcinoma: current management. *Curr Probl Surg*. 2010 Jan;47(1):10-67.
- Cabrera R, Nelson DR. Review article: the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Feb 15;31(4):461-76.
- Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone: surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jul;17(4):430-3.
- Martin AP. Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. *Int J Surg*. 2009 Aug;7(4):324-9.

- Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):885-900, viii.
- Marin HL, Furth EE, Olthoff K, Shaked A, Soulen MC. Histopathologic outcome of neoadjuvant image-guided therapy of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Jun;18(2):169-76.
- Lao OB, Weissman J, Perkins JD. Pre-transplant therapy for hepatocellular carcinoma is associated with a lower recurrence after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):874-81.
- Eguchi S, Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, Kanematsu T. Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):624-9.
- Hussain K, El-Serag HB. Epidemiology, screening, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009 Jun;55(2):123-38.
- Cunningham SC, Tsai S, Marques HP, Mira P, Cameron A, Barroso E, Philpott B, Pawlik TM. Management of early hepatocellular carcinoma in patients with well-compensated cirrhosis. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1820-31.
- Cabibbo G, Lattner F, Antonucci M, Craxi A. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;6(3):159-69.
- Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):20-5. 33
- Lang EK, Brammer M, Charafeddine R, Regenstein F, Haque S, Florman S, Cline K, Slakey D. Effectiveness of superselective chemoembolization and radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma assessed in 21 explanted livers. *J La State Med Soc*. 2008 Sep-Oct;160(5):258-62.
- Palmer D. Contemporary management of hepatocellular carcinoma. *Clin Med* 2008 Aug;8(4):442-7.
- Pompili M, Francica G, Rapaccini GL. Bridge treatments of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients submitted to liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2008 Oct;53(10):2830-1.
- Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, Fontes P, Amesur NB, Holloway SE, Nalesnik M, Geller DA, Steel JL, Gamblin TC. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3169-77.
- Kooby DA, Egnatashvili V, Graiser M, Delman KA, Kauh J, Wood WC, Staley III CA. Changing management and outcome of hepatocellular carcinoma: evaluation of 501 patients treated at a single comprehensive center. *J Surg Oncol*. 2008 Aug
- Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg*. 2008 Jun;195(6):829-36.
- Walzer N, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: latest developments. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 May;24(3):312-9.
- Rodríguez-Sanjuán JC, González F, Juanco C, Herrera LA, López-Bautista M, González-Noriega M, García-Somacarrera E, Figols J, Gómez-Fleitas M, Silván M. Radiological and pathological assessment of hepatocellular carcinoma response to radiofrequency. A study on removed liver after transplantation. *World J Surg*. 2008 Jul;32(7):1489-94.
- Huo TI, Huang YH, Su CW, Lin HC, Chiang JH, Chiou YY, Huo SC, Lee PC, Lee SD. Validation of the HCC-MELD for dropout probability in patients with small hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Clin Transplant*. 2008 Jul-Aug;22(4):469-75.

- Lencioni R, Crocetti L. Image-guided thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Jun;66(3):200-7.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-37.
- Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol*. 2008 Apr;15(4):993-1000.
- Eisele RM, Schumacher G, Jonas S, Neuhaus P. Radiofrequency ablation prior to liver transplantation: focus on complications and on a rare but severe case. *Clin Transplant*. 2008 Jan-Feb;22(1):20-8.
- Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S27-35.
- Lee FT Jr. Treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: locoregional therapies for bridging to liver transplant. *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S24-6.
- Morisco F, Stigliano R, Godfrey A, Leandro G, Patch D, Davidson B, Rolles K, Dhillon A, Dhillon AP, Quaglia A, Burroughs AK. Efficacy of loco-regional ablation therapy of HCC in a population of liver transplanted patients. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):1131-7.
- Perry JF, Charlton B, Koorey DJ, Waugh RC, Gallagher PJ, Crawford MD, Verran DJ, McCaughan GW, Strasser SI. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma referred to a tertiary centre with availability of multiple treatment options including cadaveric liver transplantation. *Liver Int*. 2007 Nov;27(9):1240-8.
- Almhanna K, Kalmadi S, Pelley R, Kim R. Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: is there an optimal approach? *Oncology (Williston Park)*. 2007 Aug;21(9):1116-22; discussion 1122, 1124, 1127-8.
- Williams R, White J, Croce M, Dilawari R. Surgical options in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Am Surg*. 2007 Jul;73(7):658-62.
- Kim RD, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Mekeel KL, Hemming AW. Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2007 Jul;205(1):108-23.
- Del Pozo AC, López P. Management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2007 May;11(2):305-21.
- Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Iran Med*. 2007 Jul;10(3):361-71.
- Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Aug;7(8):1875-81.
- Alberts SR, Gores GJ, Kim GP, Roberts LR, Kendrick ML, Rosen CB, Chari ST, Martenson JA. Treatment options for hepatobiliary and pancreatic cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007 May;82(5):628-37.
- Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, Altrabulsi B, Jennings LW, Ueno T, Chinnakotla S, Dawson S 3rd, Randall HB, Levy MF, Onaca N, Sanchez EQ, Orr D, Klintmalm GB. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. *Clin Transplant*. 2006 Nov-Dec;20(6):695-705.
- Bharat A, Brown DB, Crippin JS, Gould JE, Lowell JA, Shenoy S, Desai NM, Chapman WC. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):411-20.



Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2006 May;10(2):339-51, ix.

Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW. Management of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 2006 May;10(5):761-80. 61

Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigny Y, Plessier A, Durand F, Belghiti J, Sommacale D, Vilgrain V. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. AJR Am J Roentgenol. 2006 May;186(5 Suppl):S296-305.

Geller DA, Tsung A, Marsh JW, Dvorchik I, Gamblin TC, Carr BI. Outcome of 1000 liver cancer patients evaluated at the UPMC Liver Cancer Center. J Gastrointest Surg. 2006 Jan;10(1):63-8.

Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti EP, Radtke A, Brokalaki EI, Nadalin S, Lang H, Frilling A, Baba HA, Kühl H, Verhagen R, Broelsch CE. Disease course after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with complete tumor necrosis in liver explants after performance of bridging treatments. Eur J Med Res. 2005 Dec 7;10(12):539-42.

Gamblin TC, Geller DA. Downstaging hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Liver Transpl. 2005 Dec;11(12):1466-8.

Lubienski A. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. Transplantation. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S113-9.

Di Bisceglie AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: do they improve outcomes? Liver Transpl. 2005 Nov;(11 Suppl 2):S10-3.

Primrose JN. Approach to the treatment of primary liver cancer. Med J Malaysia. 2005 Jul;60 Suppl B:104-7.

Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, Durazo F, Saab S, Han S, Finn R, Hiatt JR, Busuttil RW. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. Hepatology. 2005 May;41(5):1130-7.

Yamashiki N, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Sato S, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M. Ablation therapy in containing extension of hepatocellular carcinoma: a simulative analysis of dropout from the waiting list for liver transplantation. Liver Transpl. 2005 May;11(5):508-14.

Blum HE. Treatment of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Feb;19(1):129-45.

Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, Tong MJ, Amado RG, Busuttil RW. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. Radiology. 2005 Mar;234(3):954-60

Johnson EW, Holck PS, Levy AE, Yeh MM, Yeung RS. The role of tumor ablation in bridging patients to liver transplantation. Arch Surg. 2004 Aug;139(8):825-9;

Wong LL, Tanaka K, Lau L, Komura S. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. Clin Transplant. 2004 Jun;18(3):227-34. PubMed PMID: 15142041.

Gerard B, Bleiberg H. Treatment of hepatocarcinoma. Curr Oncol Rep. 2004 May;6(3):184-91.

Allen J, Venook A. Hepatocellular carcinoma: epidemic and treatment. Curr Oncol Rep. 2004 May;6(3):177-83.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.

Kim RD, Nazarey P, Katz E, Chari RS. Laparoscopic staging and tumor ablation for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhotics evaluated for orthotopic liver transplantation. *Surg Endosc.* 2004 Jan;18(1):39-44.

Donckier V, Van Laethem JL, Van Gansbeke D, Ickx B, Lingier P, Closset J, El Nakadi I, Feron P, Boon N, Bourgeois N, Adler M, Gelin M. New considerations for an overall approach to treat hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *J Surg Oncol.* 2003 Sep;84(1):36-44

Coad JE, Kosari K, Humar A, Sielaff TD. Radiofrequency ablation causes 'thermal fixation' of hepatocellular carcinoma: a post-liver transplant histopathologic study. *Clin Transplant.* 2003 Aug;17(4):377-84

Helton WS, Di Bisceglie A, Chari R, Schwartz M, Bruix J. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2003 Mar-Apr;7(3):401-11.

Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H, Greenson JK, Hussain H, Marrero J, Rudich S, McClure LA, Arenas J. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Dec;8(12):1165-74.

Colombo M, Sangiovanni A. The European approach to hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb;49(43):12-6

Livraghi T. Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods. *Eur Radiol.* 2001;11(11):2207-19.

Kashef E, Roberts JP. Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol.* 2001 Oct;28(5):497-502.

Little SA, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Semin Oncol.* 2001 Oct;28(5):474-86.

Gonzalez KB, Woodall M. Hepatocellular carcinoma: surgical treatment options. *Nurs Clin North Am.* 2001 Sep;36(3):593-602, xii.

Livraghi T. Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound.* 2001 Jun;13(2):167-76. Review. PubMed PMID: 11369528.

Pulvirenti A, Garbagnati F, Regalia E, Coppa J, Marchiano A, Romito R, Schiavo M, Fabbri A, Burgoa L, Mazzaferro V. Experience with radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas before liver transplantation. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1516-7.

Dutta U. Treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Aug;15(8):822-4.

Ribeiro A, Nagorney DM, Gores GJ. Localized hepatocellular carcinoma: therapeutic options. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000 Feb;2(1):72-81.

#### **Falsche Studienpopulation n = 23:**

Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan L, Wu H, Chen Z, Prasoon P, Zeng Y. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Childs A cirrhotics-a retrospective study of 1,061 cases. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb;15(2):311-20.

Schacherer D, Girlich C, Zorger N, Wiest R, Schoelmerich J, Feuerbach S, Jung EM. Sono-hepatic-arteriography (Sono-HA) in the assessment of hepatocellular carcinoma in patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *Ultraschall Med.* 2010 Jun;31(3):270-5

Tong MJ, Chavalitthamrong D, Lu DS, Raman SS, Gomes A, Duffy JP, Hong JC, Busuttill RW. Survival in Asian Americans after treatments for hepatocellular carcinoma: a seven-year experience at UCLA. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Mar;44(3):e63-70.

- Masuzaki R, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Omata M. Hepatocellular carcinoma in viral hepatitis: improving standard therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1137-51. doi: 10.1016/j.bpg.2008.11.005.
- Gogia S, Befeler AS. Treating hepatocellular carcinoma without liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Feb;11(1):69-75.
- Benckert C, Jonas S. [Resection or ablation in hepatocellular carcinoma: pro resection]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Jul;133(30):1579
- Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Maehara Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(2):124-30.
- Chan AC, Poon RT, Ng KK, Lo CM, Fan ST, Wong J. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg*. 2008 Apr;247(4):666-73.
- Ng KK, Lo CM, Liu CL, Poon RT, Chan SC, Fan ST. Survival analysis of patients with transplantable recurrent hepatocellular carcinoma: implications for salvage liver transplant. *Arch Surg*. 2008 Jan;143(1):68-74
- Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Feb;15(2):618-29.
- Ho CK, Chapman WC, Brown DB. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma in a patient after liver transplantation: two-year follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2007 Nov;18(11):1451-3.
- Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi C, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T, Haji S. Outcomes of nontransplant potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation. *Dig Dis*. 2007;25(4):303-9.
- Poon RT. Liver transplantation for solitary hepatocellular carcinoma less than 3 cm in diameter in Child A cirrhosis. *Dig Dis*. 2007;25(4):334-40.
- Sonnenday CJ, Dimick JB, Schulick RD, Choti MA. Racial and geographic disparities in the utilization of surgical therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2007 Dec;11(12):1636-46
- Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA Jr, Abecassis MM, Haines KG 3rd, Salem R. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 1;94(7):572-86.
- Kim YS, Rhim H, Lim HK, Park CK, Lee WJ, Do YS, Cho JW. Completeness of treatment in hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapies: Evaluation of positive predictive value of contrast-enhanced CT with histopathologic correlation in the explanted liver specimen. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Jul-Aug;30(4):578-82
- Belghiti J, Vilgrain V. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: who should do it? *Ann Surg Oncol*. 2005 Aug;12(8):579-80.
- Chen XP, Huang ZY. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in China: surgical techniques, indications, and outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2005 Jun;390(3):259-65
- McCormack L, Petrowsky H, Clavien PA. Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;17(5):497-503.

Abdalla EK, Vauthey JN. Technique and patient selection, not the needle, determine outcome of percutaneous intervention for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3):240-1.

Harrison LE, Koneru B, Baramipour P, Fisher A, Barone A, Wilson D, Dela Torre A, Cho KC, Contractor D, Korogodsky M. Locoregional recurrences are frequent after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003 Nov;197(5):759-64. PubMed PMID: 14585410.

Yamashiki N, Kato T, Bejarano PA, Berho M, Montalvo B, Shebert RT, Goodman ZD, Seki T, Schiff ER, Tzakis AG. Histopathological changes after microwave coagulation therapy for patients with hepatocellular carcinoma: review of 15 explanted livers. *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9):2052-9.

Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Mack M, Hammerstingl R. [Hepatocellular carcinoma: Role of imaging diagnostics in detection, intervention and follow-up]. *Rofo*. 2002 Nov;174(11):1358-68. Review. German. PubMed PMID: 12424661.

Tabelle 15: Evidenztabelle zur Bridgingtherapie

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Mazzaferro V. [74]	2004	Italien	Kohorten- studie	50 Patienten mit Zirrhose + HCC auf Transplantationswarteliste;  29 Patienten RFA perkutan, 21 Patienten RFA laparoskopisch	„RFA effektives Mittel, um Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken, da keine schnelle Progression, kein Streuen u. keine vaskuläre Invasion beobachtet“	Signifikanter Unterschied in Tumorgroße, Geschlecht, Single Arm	2b
Pompili M. [75]	2005	Italien	Kohorten- studie	40 Patienten mit Zirrhose vor Transplantation; 25 davon RFA, 12 PEI, 3 RFA + PEI	Perkutane Ablationstechniken sicher und effektiv; erreichen komplette Nekrose in 41,3% der Fälle; Beste Ergebnisse durch RFA bei Knoten < 3 cm Ø	Single Arm, keine eindeutigen Einschlusskriterien	4
Wong L.L. [76]	2004	USA	Kohorten- studie	15 Patienten mit HCC bekamen Transplantation; Vorher verschiedene. Behandlungen (7 TACE, 3 PEI, 3 RFA, 1 TACE + PEI, 1 CSPL)	Prätransplantative Behandlungen für HCC sind allgemein wirksam, um Tumornekrose zu erreichen	Single Arm, sehr kleine Gruppengröße	4
Yao F.Y. [77]	2008	USA	Kohorten- studie	61 Patienten mit > T2-Kriterien; 9 offene RFA, 2 laparoskopische, 15 TACE, 9 TACE + perkutane RFA, 6 TACE + perkutane PEI, 14 laparoskop. RFA + TACE, 6 Resektion	Erfolgreiches Downstaging möglich in Mehrzahl der genau ausgesuchten Patienten	Alle Patienten bekamen unterschiedliches. Downstaging-Verfahren; 15 dropout wegen Tumorprogression	4

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Graziadei I.W. [78]	2003	Öster- reich	Kohorten- studie	48 Patienten mit singulärem HCC < 5cm oder 3 HCC je < 3 cm ohne extrahepatische Metastasen; Während auf Warteliste für Lebertransplantation Behandlung mit TACE → Transplantationsgruppe; von 36 Patienten mit fortgeschrittenem HCC wurde bei 15 Patienten eine Tumorverkleinerung durch TACE erreicht → Downstaging-Gruppe	Keine Tumorprogression in Transplantationsgruppe; Kein komplettes Tumoransprechen in Downstaging-Gruppe; signifikant schlechteres Überleben in Downstaging-Gruppe als in Transplantationsgruppe;		4
Majno P.E. [79]	1997	Frank- reich	Kohorten- studie	76 Patienten Tumorresektion; davon 49 vorher TACE, 27 vorher keine TACE + 111 Transplantation; davon 54 vorher TACE und 57 vorher keine TACE	Kein signifikanter Unterschied in Überleben oder Rezidivrate durch TACE in Resektionsgruppe; Ebenso in Transplantationsgruppe		4
Millonig G. [80]	2007	Öster- reich	Kohorten- studie	116 Patienten mit HCC; Alle TACE während auf Warteliste für Lebertransplantation	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die auf TACE ansprachen u. denen, die nicht ansprachen in Patienten außerhalb Mailand-Kriterien;	Single Arm	4
Otto G [81]	2006	Deutsch- land	Kohorten- studie	96 Patienten mit HCC; 34 Mailand-Kriterien erfüllt, 62 nicht erfüllt; Alle TACE während auf Warteliste für Lebertransplantation	Kein signifikanter Unterschied in rezidivfreiem Überleben	Vgl. der Wirkung von TACE während auf Warteliste für Lebertransplantation Single Arm?	4

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Chapman W.C. [82]	2008	USA	Kohorten- studie	76 Patienten mit Stage III / IV HCC bekamen TACE zum Downstaging, damit Transplantation möglich; 17 konnten transplantiert werden	Ausgesuchte Patienten können durch TACE gutes Downstaging erreichen und transplantiert werden mit gutem mittleren Überleben und krankheitsfreiem Überleben	Vgl. zw. TACE und TACE + Transplantation sowie Vgl. zwischen verschiedenen Stadien nach ALTSG	4
Fisher R.A. [83]	2004	USA	Kohorten- studie	33 Patienten mit HCC + Zirrhose; 3 RFA, 1 TACI, 1 Transarterielle Chemoinfusion (TACI) TACI + Ethanol Ablation + 1 dropout, 1 TACI + RFA, 5 TACE + 2 dropouts, 1 TACE + Ethanol-Ablation, 3 TACE + RFA, 9 TACE + TACI, 2 TACE + TACI + Ethanol Ablation, 1 TACE + TACI + RFA + 1 dropout, 1 TACE + TACI + RFA + Ethanol Ablation + 1 dropout	Aggressive Ablationstherapie + kurze Wartezeit für Transplantation optimieren den Erfolg der Transplantation mit kurativer Intention in ausgewählten zirrhotischen Patienten		2b

**Frage: Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?**

**Therapie der chronischen HCV- und HBV-Infektion nach Transplantation**

Zu dieser Frage erfolgte eine Leitlinienadaptation der HBV- und HCV-S3-Leitlinie.

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

Die Frage wurde im Expertenkonsens beantwortet.

**Systemische Therapie:**

Eine Primärrecherche durch die Methodiker ist nicht erfolgt. Die zu diesem Thema relevanten Arbeiten sind von den Experten jeweils ausgewählt und benannt worden, im Anschluss erfolgte die Bewertung der Arbeiten durch Herrn PD. Dr Sitter.

○ **Ausgewählte Arbeiten:**

Shen, Y.C., et al. (2010). Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) : a meta-regression approach. J Hepatol. 52, 889-894.

Breitenstein, S., Dimitroulis, D., Petrowsky, H., Puhan, M.A., Mullhaupt, B., and Clavien, P.A. (2009). Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. Br J Surg 96, 975-981.

Mazzaferro, V., Romito, R., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Bhoori, S., Capussotti, L., Calise, F., Pellicci, R., Belli, G., et al. (2006). Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology 44, 1543-1554.

Ji, J., Shi, J., Budhu, A., Yu, Z., Forgues, M., Roessler, S., Ambs, S., Chen, Y., Meltzer, P.S., Croce, C.M., et al. (2009). MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. N Engl J Med 361, 1437-1447



Tabelle 16: Evidenztabelle zu anjuvanten Therapien nach kurativer Therapie

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Shen, Y.C. [84]	2010	Taiwan	Meta- analyse	Studien mit Patienten mit HCC und Hepatitis B oder C und kurativer Operation oder Ablation, bei denen in einem Arm Interferon-basierte Therapie und in einem anderen Arm keine antivirale Therapie gegeben wurden.	13 Studien eingeschlossen., davon 9 RCTs und 4 Kohortenstudien mit insgesamt 1.180 Patienten.  Interferon verbesserte Progressions-freies Überleben: 1 Jahr um 8%, 2 Jahre um 35%, 3 Jahre um 40%, jeweils statistisch signifikant.		1a
Breitenstein S. [85]	2009	Schweiz	Review	Systematische Review: Adjuvante Effekte von IFN nach kurativer HCC-Therapie (2 year outcome)	Signifikant reduzierte 2-Jahres-Mortalitätsrate nach kurativer HCC-Therapie durch IFN; signifikante Reduktion von Tumorrezidiven nach IFN	7 RCTs, insg.620 Patienten  Nur frühes Follow-up wurde berücksichtigt, nach Definition sind frühe Rezidive innerhalb von 2 Jahren Ausdruck von residuellen Tumorzellen, Spätrezidive ggf. de novo entstanden, daher keine Aussage von Interferon auf De-Novo-Entstehung möglich  2 Arbeiten zeigten methodische Schwächen, ohne genaue Nennung	1a

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Mazzaferro V. [86]	2006	Italien	RCT	150 Patienten mit HCV-RNA positiv und nach Resektion; 80 HCV+/antiHBc- „pure HCV“ davon 42 IFN und 38 Kontrollen, 70 HCV+/antiHBc+ „mixed HCV+HBV“ davon 34 IFN und 36 Kontrollen	IFN nicht als einziges Chemotherapeutikum nach Resektion; Anzeichen für Wirksamkeit bei Patienten mit reiner HCV-Infektion → späte Rezidive scheinen vermeidbar		1b
Ji, J. [87]	2009	China	Kohorten- studie	3 Kohorten mit singulärem HCC - 455 Patienten, die Tumorresektion bekommen hatten. Bestimmung d. MikroRNA-Expression zur Identifikation v. Tumor-MikroRNA und deren Zusammenhang mit Überleben	MikroRNA-Expressionsmuster in HCC-Patienten sind unterschiedlich bei Männern und Frauen. Frauen haben höhere miR26-Expression. Geringe miR26-Expression assoziiert mit kürzerem Überleben, aber besserem Ansprechen auf Interferon. Hypothese: miR26 = Tumorsuppressor?		2b

### Immunsuppression nach Transplantation

Eine Primärrecherche durch die Methodiker ist nicht erfolgt. Die zu diesem Thema relevanten Arbeiten sind von den Experten jeweils ausgewählt und benannt worden, im Anschluss erfolgte die Bewertung der Arbeiten durch Herrn PD. Dr Sitter.

#### ○ Ausgewählte Arbeiten:

Zimmerman, M.A., Ghobrial, R.M., Tong, M.J., Hiatt, J.R., Cameron, A.M., Busutti, R.W. (2007). Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B. *Transplantation Proceedings* 39, 3276-3280.

Zimmerman, M.A., Trotter, J.F., Wachs, M., Bak, T., Campsen, J., Wright, F., Steinberg, T., Bennett, W.m Kam, I. (2007). Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Transplant International* 20, 747-753.

Toso, C., Meeberg, G.A., Bigam, D.L., Oberholzer, J., Shapiro, A.M.J., Gutfreund, K., Ma, M.M., Wong, W.W.S., Bain, V.G., Kneteman, N.M. (2007). De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 83, 1162-1168.

Chinnakotla, S., Davis, G.L., Vasani, S., Kim, P., Tomiyama, K., Sanchez, E., Onaca, N., Goldstein, R., Levy, M., Göran, B., Klintmalm, B. (2009). Impact of Sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplantation* 15: 1834-1842.

Vivarelli, M., Dazzi, M., Zanello, M., Cucchetti, A., Cescon, M., Ravaioli, M., del Gaudio, M., Lauro, A., Grazi, G.L., Pinna, A.D. (2010). Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 89, 227-231.

Toso, C., et al., Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010. 51(4): p. 1237-43.

Kneteman, N.M., et al., Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2004. 10(10): p. 1301-11

Tabelle 17: Evidenztabelle zu Immunsuppression nach Transplantation

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Zimmerman M.A. [88]	2007	USA	Kohorten- studie	101 Patienten mit Hepatitis B und HCC bekamen Lebertransplantation und HBV- Prophylaxe in 3 Gruppen: 77 Patienten bekamen HBIG und Lamivudine- Kombination; 8 bekamen HBIG allein; 9 Kontrollen ohne Therapie	AFP über 500 ng/ml, vaskuläre Invasion d. Explantats, HBV-Rezidiv und Kombinationsprophylaxe sind unabhängige Prädiktoren für HCC- rezidivfreies Überleben	retrospektiv  z.T. kleine Fallgröße	4
Zimmerman M.A. [89]	2007	USA	Prognose- studie	130 Patienten mit Lebertransplantation wegen Zirrhose und HCC	HCC-Rezidivrate 17%; rezidivfreies Überleben: 1 Jahr 84%, 3 Jahre 74%, 5 Jahre 67%. Prädiktoren für rezidivfreies Überleben: Stadium III (pTNM) und schlecht diff. Läsionen. PreOLT TACE und postOLT Sirolimus ohne Einfluß auf Überleben	Potentielle Prädiktoren zeitlich unterschiedlich erhoben	3b
Toso C. [90]	2007	Kanada	Kohorten- studie	70 Patienten mit HCC und Transplantat. und Immunsuppression mit Sirolimus	tumorfrees Überleben: 1 Jahr 85%, 4 Jahre 73% bei Mailand-Kriterien und 82% bzw. 75% Non-Milan	Mit Sirolimus zufriedenstellendes outcome auf das Gesamtüberleben bei Patienten innerhalb und außerhalb der Mailand-Kriterien  Sichere Therapie Hauptnebenwirkungen: Anämie, Leukopenie, Dyslipidämie und Ulcera der Mundschleimhaut, vergleichbar mit Nierentransplantation	3b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Chinnakotla S. [91]	2009	USA	Fall Kontroll- studie	Immunsuppression nach Lebertransplantation: 106 Patienten mit Tacrolimus vs. 121 Pat mit Sirolimus	OS: Tacrolimus vs. Sirolimus: 1 Jahr 94% vs. 79%; 3 Jahre 85% vs. 66%; 5 Jahre 80% vs. 59%  Rezidivrate in Sirolimus-Gruppe signifikant niedriger	prospektiv	3b
Vivarelli M. [92]	2010	Italien	Fall Kontroll- studie	62 Patienten mit Lebertransplantation nach HCC: 31 Patienten mit Sirolimus vs. 31 Patienten mit Tacrolimus als Immunsuppression	3-Jahres rezidivfreies Überleben: 86% Sirolimus vs. 56% Tacrolimus, signifikanter Unterschied		3b
Toso C. [93]	2010	Kanada		2.491 Patienten mit Lebertransplantation wegen HCC vs. 12.167 Patienten mit Lebertransplantation wegen non-HCC	Nur Anti-CD 25 Antikörperinduktion und Sirolimus als Immunsuppression waren signifikante Prädiktoren für besseres Gesamtüberleben mit HR = 0,64 (CD25) und HR = 0,53 (Siro)	Retrospektiv, Registerdaten; Einschlusskriterien.	4
Kneteman N.M. [94]	2004	Kanada	Kohorten- studie	40 Patienten mit HCC und erfüllten Mailand-Kriterien: Vgl: 19 Patienten mit Mailand-Kriterien vs. 21 Patienten mit extended Kriterien (single tumour < 7,5 cm; multiple < 5 cm)	Gesamtüberleben: 1 Jahr 94%, 4 Jahre 87% für Mailand vs. 1 Jahr 91%, 4 Jahre 83%. Nicht signifikant	Extended Kriterien haben kein schlechteres Outcome	3b

### 6.1.2.4. Recherche zum Kapitel transarterielle Verfahren

Frage: Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert?

Frage: Wie soll die transarterielle Chemoembolisation (TACE) durchgeführt werden?

Nr.:	Suchfrage	Anzahl
#4	Limits: English, German, Humans, Clinical Trial, Meta Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review Publication date 2000/01/01 to 2011/02/01	109
#3	Search #1 AND #2 AND survival	451
#2	#1 AND (TACE OR tansarterial chemoembolisation)	774
#1	Carcinoma, hepatocellular [Mesh]	24049

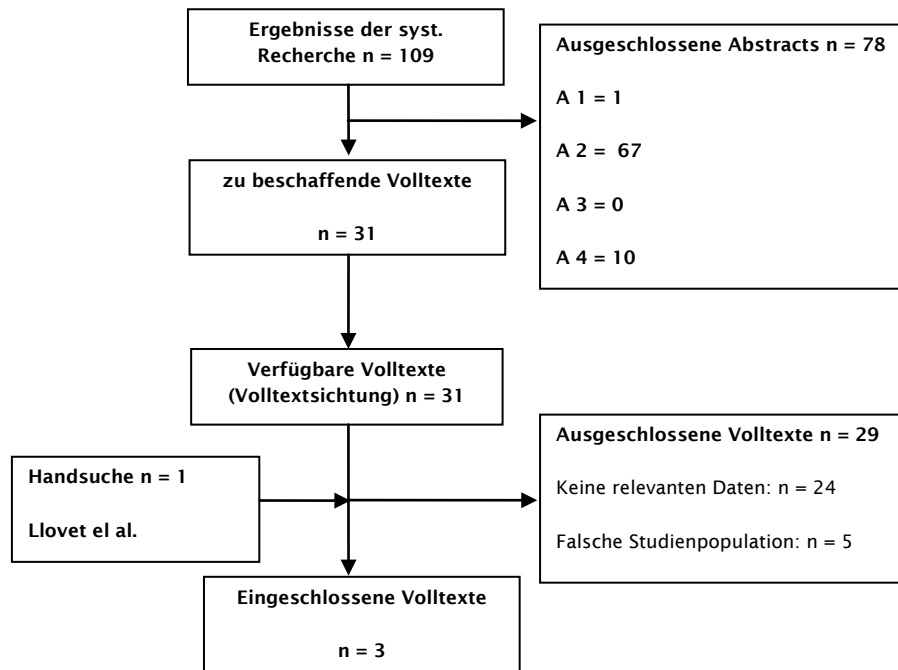
Es wurden insgesamt 109 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen.

#### Einschlussgründe

E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, nicht resektabel, nicht transplantabel
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch

#### Ausschlussgründe

A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

**Ergebnisse:**

○ **Eingeschlossene Arbeiten n = 3:**

1 Metaanalyse, 2 RCTs

Lo, C.M., Ngan, H., Tso, W.K., Liu, C.L., Lam, C.M., Poon, R.T., Fan, S.T., and Wong, J. (2002). Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35, 1164-1171.

Llovet, J.M., et al., Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1734-9.

Marelli, L., et al., Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007. 30(1): p. 6-25

○ **Ausgeschlossene Arbeiten n = 29:**

**Keine relevanten Daten n = 24:**

Han KH, Kudo M, Ye SL, Choi JY, Poon RT, Seong J, Park JW, Ichida T, Chung JW, Chow P, Cheng AL. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncology*. 2011;81 Suppl 1:158-64.

Kim HY, Kim JD, Bae SH, Park JY, Han KH, Woo HY, Choi JY, Yoon SK, Jang BK, Hwang JS, Kim SG, Kim YS, Seo YS, Yim HJ, Um SH; Korean Liver Cancer Study Group. A comparative study of high-dose hepatic arterial infusion chemotherapy and transarterial chemoembolization using doxorubicin for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol*. 2010 Dec;16(4):355-61.

Biolato M, Marrone G, Racco S, Di Stasi C, Miele L, Gasbarrini G, Landolfi R, Grieco A. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Apr;14(4):356-62.

Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Jun;33(3):541-51.

Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, Farinati F, Zoli M, Borzio F, Caturelli E, Chiamonte M, Trevisani F; ITALIAN LIVER CANCER (ITALI.CA.) GROUP. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Feb 15;31(4):493-501.

Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):41-52.

Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, Sato T. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2009 Dec;51(6):1030-6. Epub 2009 Oct 1.

Mabed M, Esmaeel M, El-Khodary T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Sep;18(5):492-9.



Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, Bargellini I, Petruzzi P, Massa Saluzzo C, Crespi S, Sarti I. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Nov-Dec;31(6):1141-9.

Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):474-81.

Molinari M, Kachura JR, Dixon E, Rajan DK, Hayeems EB, Asch MR, Benjamin MS, Sherman M, Gallinger S, Burnett B, Feld R, Chen E, Greig PD, Grant DR, Knox JJ. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Nov;18(9):684-92.

Kirchhoff TD, Rudolph KL, Loyer G, Chavan A, Greten TF, Rosenthal H, Kubicka S, Galanski M, Manns MP, Schild H, Gallkowski U. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Mar;32(2):201-7.

Ferrari FS, Stella A, Gambacorta D, Magnolfi F, Fantozzi F, Pasquinucci P, Civeli L, Pieraccini M. Treatment of large hepatocellular carcinoma: comparison between techniques and long term results. *Radiol Med*. 2004 Oct;108(4):356-71.

Mazzanti R, Giallombardo AL, Mini E, Nobili S, Neri B, Arena U, Pantaleo P, Fabbri V, Ghilardi M, Gattai R, Bandettini L. Treatment of locally advanced hepatocellular carcinoma by hepatic intra-artery chemotherapy: a pilot study. *Dig Liver Dis*. 2004 Apr;36(4):278-85.

Barone M, Ettorre GC, Ladisa R, Schiavariello M, Santoro C, Francioso G, Vinciguerra V, Francavilla A. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2003 Jan-Feb;50(49):183-7.

Ramsey DE, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma--what to tell the skeptics: review and meta-analysis. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2002 Sep;5(3):122-6.

Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A, Nicolini A, De Fazio C, Ronchi G, Fasani P, Del Ninno E, Colombo M. Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Oct;13(10):995-9.

Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002 Feb;8(1):74-8.

Poyanli A, Rozane chemoembolization. *Acta Radiol*. 2001 Nov;42(6):602-7.

ş I, Acunaş B, Senc

Kwok PC, Lam TW, Chan SC, Chung CP, Wong WK, Chan MK, Lo HY, Lam WM. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Hepatol*. 2000 Jun;32(6):955-64.

Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, Azad NS, Wahlin TA, Torbenson MS, Choti MA, Geschwind JF. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J*. 2009 Nov-Dec;15(6):526-32.

Lu W, Li Y, He X, Chen Y. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology*. 2003 Nov-Dec;50(54):2079-83.

Yuen MF, Chan AO, Wong BC, Hui CK, Ooi GC, Tso WK, Yuan HJ, Wong DK, Lai CL. Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1181-5.

**Falsche Studienpopulation n = 5:**

Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Kim SJ, Shin M, Kim EY, Moon JI, Jung GO, Choi GS, Lee SK. Patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: should we perform transarterial chemoembolization or liver transplantation? *Transplant Proc.* 2010 Apr;42(3):821-4.

Choi JW, Park JY, Ahn SH, Yoon KT, Ko HK, Lee do Y, Lee JT, Kim KS, Choi JS, Han KH, Chon CY, Kim do Y. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after curative surgical resection. *Am J Clin Oncol.* 2009 Dec;32(6):564-9.

Li Q, Wang J, Sun Y, Cui YL, Juzi JT, Li HX, Qian BY, Hao XS. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis--a randomized study. *World J Surg.* 2006 Nov;30(11):2004-11

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Yu D, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev.* 2006 Dec;32(8):594-606.

Grieco A, Marcocchia S, Miele L, Marmiroli L, Caminiti G, Ragazzoni E, Cotroneo AR, Cefaro GA, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatogastroenterology.* 2003 Jan-Feb;50(49):207-12

Tabelle 18: Evidenztabelle zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE)

Autor Referenz	Jahr	Land	Studientyp	diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Lo C.M. [95]	2002	China Hong Kong	RCT	80 Patienten mit nicht resektablen resektablem HCC: Chemoembolisation (40 Patienten) vs. Symptom Treatment (40 Pat.)	OS 1 Jahr 57% vs. 32% OS 2 Jahr 31% vs. 11% Signifikant besser für Chemoembolisation		1b
Llovet J.M. [96]	2002	Spanien	RCT	112 Patienten mit unresezierbarem HCC; 37 Embolisation, 40 Chemoembolisation, 35 Kontrollen	Sign. besseres Überleben in Chemoembolisation als in Kontrollen; signifikant geringeres Risiko v. Portalveneninfiltration bei Chemoembolisation	Abbruch wegen signifikant besserer Überlebenschancen in Chemoembolisation; Ausschluss von Patienten mit schlechter Prognose; einziger Unterschied in Basisvariablen war Serumbilirubin	1b
Marelli L. [97]	2007	Italien	Systematische Review und Metaanalyse	1) Chemoembolisation vs. beste supportive Behandlung: 631 Patienten in 9 RCTs  2) Embolisation vs. Chemoembolisation. 412 pat in 3 RCTs	1) OS hatte OR = 0,75 favorisiert Behandlung, signifikant CI (0.5– 0.99), p = 0.0026,  2) OS hatte OR = 1,38 nicht signifikant(0.94–2.04) p = 0.1		1a

### 6.1.2.5. Recherche zum Kapitel Systemtherapie

**Frage:** Gibt es spezielle klinische Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität von Sorafenib?

Diese Frage sollte zunächst durch Adaptation bzw. Expertenkonsens beantwortet werden. Während der Diskussion bei der 1. Konsensuskonferenz in Hannover im Oktober 2011 ergab sich jedoch der Bedarf einer erneuten systematischen Literaturrecherche, um insbesondere die Indikation für Sorafenib bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium CHILD B beantworten zu können. Die Recherche wurde daraufhin im Dezember 2011 von Herrn Prof. Dr. Vogel in Hannover durchgeführt. Es erfolgte dann im Anschluss eine Auswahl der relevanten Arbeiten durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe 4. Die Evidenzbewertung der ausgewählten Arbeiten wurde dann wieder durch das Team um PD Dr. H. Sitter, Marburg durchgeführt.

**Suchkriterien:** advanced[All Fields] AND "hepatocellular carcinoma"[All Fields] AND ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[All Fields]) OR

"Child pugh"[All Fields] AND (b[All Fields] AND ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[All Fields])) AND "hepatocellular carcinoma"[All Fields]

**Limits Activated:** Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, German, Publication Date to 2011/11/30

**Datenbank:** Pubmed

**Trefferzahl:** n = 333

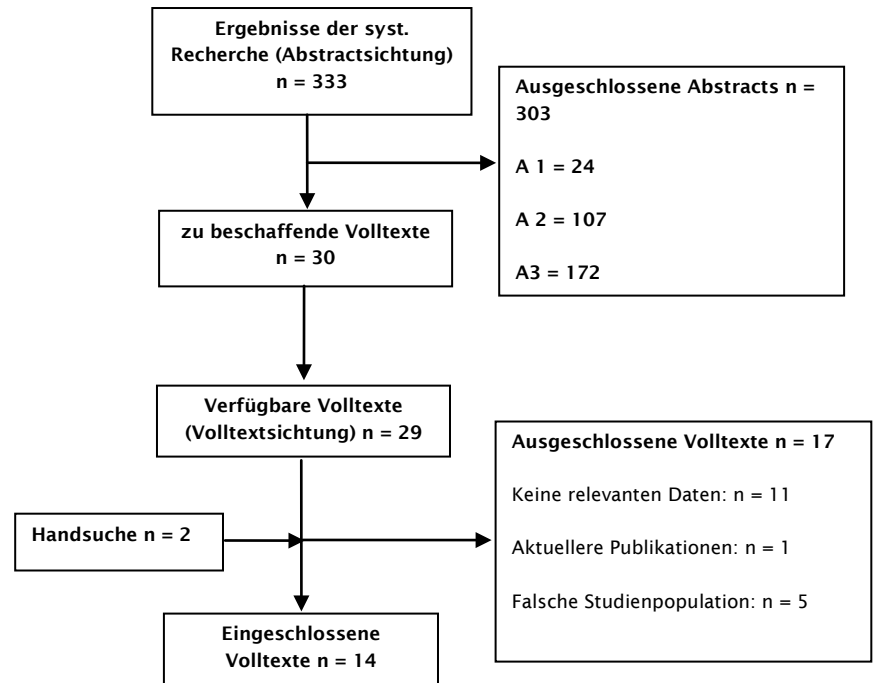
Es wurden insgesamt 333 Arbeiten einem Abstractscreening unterzogen.

#### Einschlussgründe

E 1 Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, nicht resektabel
E 2 Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, Kohortenstudie und Fallserie
E 3 Suchzeitraum	2000-31.03.2011
E 4 Sprachen	Deutsch oder Englisch

#### Ausschlussgründe

A 1	Andere Erkrankung
A 2	Nicht Fragestellung
A 3	Anderer Publikationstyp (Editorial, Brief etc.)
A 4	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

**Ergebnisse:**○ **Eingeschlossene Arbeiten n = 14:**

## 14 Primärstudien

Wörns, M.A., Weinmann, A., Pflingst, K., Schulte-Sasse, C., Messow, C.M., Schulze-Bergkamen, H., Teufel, A., Schuchmann, M., Kanzler, S., Duber, C., *et al.* (2009). Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 43, 489-495.

Schütte, K., Zimmermann, L., Bornschein, J., Csepregi, A., Ruhl, R., Ricke, J., and Malfertheiner, P. (2011). Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 83, 275-282.

Miller, A.A., Murry, D.J., Owzar, K., Hollis, D.R., Kennedy, E.B., Abou-Alfa, G., Desai, A., Hwang, J., Villalona-Calero, M.A., Dees, E.C., Lewis, L.D., Fakih, M.G., Edelman, M.J., Millard, F., Frank, R.C., Hohl, R.J., Ratain, M.J. (2009). Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 27, 1800-1805.

Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, Poon RT. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):428-36. PubMed PMID: 19107763.

Shim, J.H., Park, J.W., Choi, J.I., Park, B.J., and Kim, C.M. (2009). Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 135, 617-625.

Pinter, M., Sieghart, W., Huckle, F., Graziadei, I., Vogel, W., Maieron, A., Konigsberg, R., Weissmann, A., Kornek, G., Matejka, J., et al. (2011). Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 34, 949-959.

Cheng, A.L., Kang, Y.K., Chen, Z., Tsao, C.J., et al. (2009). 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. *The Lancet Oncology*, 10, 25-34.

Kim, J.E., Ryoo, B.Y., Ryu, M.H., Chang, H.M., Suh, D.J., Lee, H.C., Lim, Y.S., Kim, K.M., and Kang, Y.K. (2011). Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 68, 1285-1290.

Hollebecque, A., Cattani, S., Romano, O., Sergent, G., Mourad, A., Louvet, A., Dharancy, S., Boleslawski, E., Truant, S., Pruvot, F.R., et al. (2011). Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 34, 1193-1201.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.

PubMed PMID: 18650514.

Ozenne, V., Paradis, V., Pernot, S., Castelnau, C., Vullierme, M.P., Bouattour, M., Valla, D., Farges, O., and Degos, F. (2010). Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22, 1106-1110.

Abou-Alfa, G.K., Amadori, D., Santoro, A., Figer, A., De Greve, J., Lathia, C., Voliotis, D., Anderson, S., Moscovici, M., and Ricci, S. (2011). Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 4, 40-44.

Pinter, M., Sieghart, W., Graziadei, I., Vogel, W., Maieron, A., Konigsberg, R., Weissmann, A., Kornek, G., Plank, C., and Peck-Radosavljevic, M. (2009). Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 14, 70-76.

Iavarone, M., Cabibbo, G., Piscaglia, F., Zavaglia, C., Grieco, A., Villa, E., Camma, C., and Colombo, M. (2011). Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 54, 2055-2063.

#### ○ **Ausgeschlossene Arbeiten:**

##### **Keine relevanten Daten n = 11:**

Cabibbo G, Rolle E, De Giorgio M, Genco C, Pressiani T, Spada F, Sacco R; HCC Working Group. Management of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Dec;11(12):1807-16. Epub 2011 Aug 26

Song T, Zhang W, Wu Q, Kong D, Ma W. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(12):1233-8.

Kim HY, Park JW, Nam BH, Kim HK, Choi JI, Kim TH, Kim HB, Kim CM. Survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib versus other treatments. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;26(11):1612-8.

Wiedmann MW, Mössner J. Molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma - results of the first clinical studies. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011 Jul;11(6):714-33.

Abbadessa G, Rimassa L, Pressiani T, Carrillo-Infante C, Cucchi E, Santoro A. Optimized management of advanced hepatocellular carcinoma: four long-lasting responses to sorafenib. *World J Gastroenterol*. 2011 May 21;17(19):2450-3.

Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1410-26. Epub 2011 Mar 13.

Tazi el M, Essadi I, M'rabti H, Touyar A, Errihani PH. Systemic treatment and targeted therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *N Am J Med Sci*. 2011 Apr;3(4):167-75.

Guan YS, He Q. Sorafenib: activity and clinical application in patients with hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Feb;12(2):303-13.

Lee HS. Management of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis. *Dig Dis*. 2011;29(3):333-8. Epub 2011 Aug 9.

Kim HY, Park JW. Molecularly targeted therapies for hepatocellular carcinoma: sorafenib as a stepping stone. *Dig Dis*. 2011;29(3):303-9.

Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: bench to bedside. *Dig Dis*. 2011;29(3):273-7. Epub 2011 Aug 9.

#### **Aktuelle Publikationen n = 1:**

Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4293-300. Epub 2006 Aug 14. PubMed PMID: 16908937.

#### **Falsche Studienpopulation n = 5:**

Ishii H, Yamamoto J, Ikari T. Adjuvant treatments for resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(5):459-62. Epub 2008 Oct 4. PubMed PMID: 18836796.

Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;26(11):1604-11.

Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3960-7. Epub 2011 Sep 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4596-8.

Ogasawara S, Kanai F, Obi S, Sato S, Yamaguchi T, Azemoto R, Mizumoto H, Koushima Y, Morimoto N, Hirata N, Toriyabe T, Shinozaki Y, Ooka Y, Mikata R, Chiba T, Okabe S, Imazeki F, Yoshikawa M, Yokosuka O. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2011 Sep;5(3):850-6.

Morimoto M, Numata K, Kondo M, Hidaka H, Takada J, Shibuya A, Kobayashi S, Ohkawa S, Okuse C, Morita S, Taguri M, Tanaka K. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res*. 2011 Apr;41(4):296-302.

Tabelle 19: Evidenztabelle zu klinische Subgruppen bei Sorafenib

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Wörns M.A. [98]	2009	Deutschland	Fallserie	34 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib Child Pugh A n = 15 Child Pugh B n = 15 Child Pugh C n = 4	Mittleres Gesamtüberleben 7,2 Monate für Patienten mit erhaltener Leberfunktion vs. 3,4 Monate für Patienten ohne	Single Arm	4
Schütte K. [99]	2011	Deutschland	Fallserie	50 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib, davon 13 zusätzlich. lokoregionale Therapie Child Pugh A n = 17 Child Pugh B n = 24	Tolerabilität bei beiden Gruppen Child Pugh A und Child Pugh B mäßig; höheres mittleres Überleben in Child Pugh A als B	Single Arm	4
Miller A.A. [100]	2009	USA	Kohorten- studie	138 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib in 9 Gruppen unterschiedlicher Laborwerte und Eigenschaften	Dosierungsempfehlung für Sorafenib entsprechend Laborparametern der 9 Kohorten		4
Yau T. [101]	2009	China	Fallserie	51 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib Child Pugh A n = 36 Child Pugh B n = 13 Child Pugh C n = 2	Mittleres Gesamtüberleben 5 Monate	Single Arm	4



Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Shim J.H. [102]	2009	Korea	Fallserie	57 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib	Partielle Ansprechrates 5,3%, Stabilisierung 35,1%; mittlere TTP: 9,1 Wochen	Single Arm, Retrospektiv	4
Pinter M. [103]	2011	Österreich	Fallserie	59 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib n = 148 Sorafenib n = 78 Best Supportive Care (before Sorafenib)	TTP: 2,8 Monate; Gesamtüberleben: 6,5 Monate	Single Arm retrospektiv	4
Cheng A.L. [104]	2009	Taiwan	RCT	226 Patienten mit HCC; 150 bekamen Sorafenib, 76 Placebo	Sorafenib mittlere Überlebensrate: 6,5 Monate vs. 4,2 Placebo; Mittlere TTP Sorafenib: 2,8 Monate vs. 1,4 in Placebo	23 medizinische Zentren	1b
Kim J.E. [105]	2011	Korea	Fallserie	267 Patienten mit HCC und Zirrhose bekamen Sorafenib; Vgl. Child Pugh A und B	Effektivität und Überleben waren schlechter in Child Pugh B als A	Single Arm retrospektiv	4
Hollebecque A. [106]	2011	Frankreich	Fallserie	120 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib; 100 C Child Pugh A, 20 Child Pugh B	Gesamtüberleben 11,1 Monate; mittleres Überleben Child Pugh A: 13 Monate, Child Pugh B: 4,5 Monate	Single Arm	4
Llovet J.M. [107]	2008	Spanien	RCT	602 Patienten mit HCC; 299 bekamen Sorafenib, 303 Placebo	Mittleres Überleben Sorafenib: 10,7 Monate vs. 7,9 Monate Placebo; kein signifikanter Unterschied in TTP	121 medizinische Zentren, Verblindungsdurchführung nicht beschrieben	1b

Autor Referenz	Jahr	Land	Studien- typ	Studiengruppe	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung LoE
Ozenne V. [108]	2010	Frankreich	Fallserie	50 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bekamen Sorafenib	Nebenwirkungen in Child-Pugh-A- und B-Patienten ähnlich, Überleben in Child-Pugh A 8,9 Monate vs. 2 Monate in Child-Pugh B	Single Arm retrospektiv	4
Abou-Alfa G.K. [109]	2011	USA/Italien	Fallserie	137 Patienten mit HCC und Zirrhose bekamen Sorafenib; 98 CPA, 38 CPB, 1 CP missing	Mittleres Gesamtüberleben Child Pugh A 9,5 Monate, Child Pugh B 3,2 Monate	Single Arm	4
Pinter M. [110]	2009	Österreich	Fallserie	59 Patienten mit HCC bekamen Sorafenib Child Pugh A     n = 26 Child Pugh B     n = 23 Child Pugh C     n = 10	TTP: 2,8 Monate; Gesamtüberleben: 6,5 Monate	Single Arm retrospektiv	4
Iavarone M. [111]	2011	Italien	Beob- achtungs- studie	296 Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC-Kriterium C und B, falls unfit für lokoablativ Therapie) und Sorafenib-Therapie	91% hatten mindestens einen AE (Adverse Event), bei 54% wurde die Dosis reduziert. Therapieabbruch bei 79%.  Schlechter ECOG-Status, makroskopisch vaskuläre Invasion, extrahepatische Streuung und frühe radiologische Progression sind Prädiktoren für Mortalität.	Pat. aus 6 Zentren; 2% drop-out	4

## 6.2. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 6.2.1. Empfehlungsgraduierung

Tabelle 20: Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

Die Empfehlungsgrade drücken kurz gefasst den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit entsprechend der Graduierung formuliert. Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“).

### 6.2.2. Grading

Die evidenzbasierten Empfehlungen wurden in ihrem Empfehlungsgrad grundsätzlich an die Stärke der Evidenz angelehnt. Bei einem hohen Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs) wurde eine starke Empfehlung ausgesprochen (Empfehlungsgrad A, starke „soll“- Empfehlung. Folgende Kriterien wurden berücksichtigt, welche zum Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen können:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärke
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Die Gründe für das Abweichen vom Level of Evidence finden sich jeweils in den Hintergrundtexten.

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

### 6.2.3. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in **Tabelle 21** aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

**Tabelle 21: Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)**

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

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g. < 80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual case-control study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

#### 6.2.4. Formale Konsensusverfahren

Die Verabschiedung und Graduierung von Empfehlungen erfolgte im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter Verwendung formaler Konsensusverfahren. Es erfolgte jeweils eine Einführung zum Stand der Leitlinienbearbeitung und die Teilnehmer wurden in die Technik der strukturierten Konsensusfindung durch die Moderatoren (AWMF) eingewiesen. Die Konsensuskonferenzen waren gegliedert in themenbezogene Gruppenarbeit und eine nachfolgende Plenumsitzung.

In den insgesamt 5 Arbeitsgruppen wurden die von den Autoren erarbeiteten Empfehlungen und Statements nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses diskutiert, gegebenenfalls modifiziert und vorabgestimmt. Die vorabgestimmten Empfehlungen wurden als Vorschläge ins Plenum eingebracht.

Die Sitzungen der Arbeitsgruppen wurden von Frau Prof. Dr. I. Kopp (AWMF) und Herrn Dr. M. Follmann MPH MSc (Leitlinienprogramm Onkologie) moderiert.

Folgender Ablauf wurde befolgt (gemäß AWMF-Regelwerk):

- stille Generierung von Änderungsvorschlägen;
- Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren;
- Reihendiskussion;
- Vorabstimmung;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige (Vor-)Abstimmung.

Wurde im Rahmen der Abstimmung in den Arbeitsgruppen kein Konsens erreicht, konnte in der Plenumsrunde auch ein fortbestehender Dissens dargestellt werden.

#### **Plenumssitzung**

Im zweiten Teil wurden die zuvor in den Arbeitsgruppen abgestimmten Empfehlungsvorschläge dem gesamten Expertengremium vorgestellt. Die definitive Abstimmung erfolgte im Plenum in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz in Anlehnung an die vom amerikanischen National Institut of Health entwickelte Methode.

- Vorstellung der Empfehlungsvorschläge vor dem Plenum;
- Gelegenheit zu Rückfragen, zur Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum;
- Vorabstimmung über die Empfehlungen und ihre Graduierung;
- bei fehlendem Konsens Diskussion;
- endgültige Abstimmung.

#### **Darstellung der Konsensusstärke [112]**

**Tabelle 22: Darstellung der Konsensusstärke**

<b>Konsensusstärke</b>	<b>Prozentuale Zustimmung</b>
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten



## 6.2.5. Konsensuskonferenzen und Treffen der Arbeitsgruppen

### 26.02.2010 1. Treffen in Berlin

- Prüfung der Vollständigkeit und Repräsentativität der Steuergruppe
- Vorstellung der Ergebnisse der DELBI-Analyse der internationalen Leitlinien, der Leitliniensynopse und Festlegung von Quelleitlinien
- Orientierende Feststellung von Schlüsselfragen, die in der Leitlinie adressiert werden sollen
- Aufteilung der Teilnehmer in 5 themenspezifische Arbeitsgruppen; Benennung der AG-Leiter und -Mitglieder

### 15.09.2010 2. Treffen in Stuttgart

- Einführung durch M. Follmann in Recherche für systematische Evidenzbewertung
- Prüfung der Vollständigkeit des Schlüsselfragenkatalogs
- Festlegung der Fragen, die durch Primärrecherche, durch Leitlinienadaptation oder durch GCP beantwortet werden sollen

### 31.03.2011 3. Treffen in Berlin

- Präsentation der Primärliteraturrecherche und Evidenzaufarbeitung für ausgewählte Schlüsselfragen

### 27.-28.10.2011 4. Treffen in Hannover (1. Konsensuskonferenz)

- Ausarbeitung von Empfehlungen in 2 Kleingruppen (AG 2 „Diagnostik und Klassifikation“; AG 3a („Resektion“), 3b („Ablation“) und 3c („Transarterielle Verfahren“)
- Konsentierung der Mehrzahl der Empfehlungen/Statements im Plenum

### 24.-25.06.2012 5. Treffen in Hannover (2. Konsensuskonferenz)

- Abschließende Konsentierung der noch ausstehenden Empfehlungen/Statements
- Diskussion und Vorbereitung zur Ableitung von Qualitätsindikatoren
- Diskussion und erste Vorbereitung der Patientenleitlinie

## 7. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [ÄZQ], Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C [eds.]. Kompendium Q-M-A .Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3 rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008). Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den aktuellen Leitlinien abgeleitet. Die Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Programm.3.0.html>).

Die Generierung der Qualitätsindikatoren aus der neu erstellten Leitlinie wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

### 1. Bestandsaufnahme

- a) Zusammenstellung der in Deutschland bestehenden Dokumentationsgrundlagen (Basisdatensatz der klinischen Krebsregister (Quelle: <http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html>))
- b) Recherche international bereits bestehender Qualitätsindikatoren mit folgender Suchstrategie:

**Tabelle 23: Suchstrategie für bereits bestehende Qualitätsindikatoren**

Datenbank	Suchstrategie	Datum	Treffer
Pubmed	((HCC[All Fields] OR ("carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields]) OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields] OR ("hepatocellular"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))) OR ("liver neoplasms"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "liver neoplasms"[All Fields] OR ("liver"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "liver cancer"[All Fields]))) AND (quality indicator OR quality of care measurement OR quality indicators OR pay for performance)	17.09. 2012	129
Cochrane	HCC AND quality indicators	17.09. 2012	12
AHRQ	HCC AND quality indicators	17.09. 2012	8

Nach kritischer Sichtung konnte einer der 149 Treffer als nutzbare Quelle identifiziert werden (s.u.).

2. **Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QIs):** Soweit möglich wurden im Vorfeld eines Anwesenheitstreffens (siehe 3.) aus den starken Empfehlungen der Leitlinie potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Es wurden sowohl evidenzbasierte als auch expertenkonsensbasierte Empfehlungen berücksichtigt.
3. **Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung):** Das Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 08.10.2012 statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Die unter 2. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie wurde diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

**Tabelle 24: Ausschlussgründe für potentielle Qualitätsindikatoren**

Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen QIs:		
Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Am Ende des Treffens wurde die Liste der international bestehenden Qualitätsindikatoren (Takahiro Higashi et al. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. Hepatology Research 2011; 41: 1208-1215) [113] mit der Zusammenstellung der Empfehlungen der Leitlinie abgeglichen .

4. **Bewertung:** Das vorselektierte Set von potenziellen QIs wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie mittels eines standardisierten Bogens durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet (in Anlehnung an: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF. Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren. äzq Schriftenreihe Band 36, <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>, Zugriff 25.02.2013). Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung zu den Kriterien 1-4 (d.h. 1.-3. Kriterium: „Trifft eher zu“ und „Trifft zu“ und 4. Kriterium: „Nein, kein Risiko für Fehlsteuerung“).

Tabelle 25: Kriterienkatalog für potentielle Qualitätsindikatoren

	1 Trifft nicht zu	2 Trifft eher nicht zu	3 Trifft eher zu	4 Trifft zu
<b>1. Kriterium:</b> Bedeutung des mit dem QI erfassten Qualitätsmerkmals für das Versorgungssystem (Bedeutung) Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator erfasst wesentliche Aspekte der Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität."				
<b>2. Kriterium:</b> Klarheit der Definitionen Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator ist klar und eindeutig definiert."				
<b>3. Kriterium:</b> Beeinflussbarkeit der Indikatorexprägung Folgende Aussage wird bewertet: „Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den genannten Akteuren beeinflusst werden kann.“				
	Ja		Nein	
<b>4. Kriterium:</b> Berücksichtigung potenzieller Risiken / Nebenwirkungen. Folgende Fragestellung ist zu beantworten (Teilaspekt): „Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?“				

5. **Finale Telefonkonferenz:** Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine moderierte Telefonkonferenz (06.11.2012), in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der angenommenen QIs konsentiert wurden.

Das Set der konsentierten Qualitätsindikatoren findet sich in der Langversion der Leitlinie.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren, die o.g. Basisdatensätze und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat erhältlich.

## 8. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Ein externes Peer-Review-Verfahren wurde nicht durchgeführt. Der konsentierte Leitlinienentwurf wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt und anschließend autorisiert.

## 9. Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Disseminierung und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie obligat gefordert werden.

Für die Anwender steht neben der Langversion der Leitlinie und dem vorliegenden Methodenreport auch eine Kurzversion zur Verfügung. Zusätzlich wird eine Patientenleitlinie nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie ([www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)) erstellt werden. Diese ist derzeit in Bearbeitung und wird voraussichtlich noch im Laufe des Jahres 2013 erscheinen

## 10. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Spätestens 2016 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert publiziert in Form eines Addendums zu den bestehenden Publikationsversionen und anschließend in den regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

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

14.06.2016: Gültigkeit nach Überprüfung durch  
das Leitliniensekretariat verlängert bis  
30.04.2018

[Schmidt.sebastian@mh-hannover.de](mailto:Schmidt.sebastian@mh-hannover.de)  
[Huber.petra@mh-hannover.de](mailto:Huber.petra@mh-hannover.de)

## 11. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten

wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Die Literaturrecherche, die Bewertung der Evidenz und die Erstellung der Evidenztabelle erfolgte neutral durch die Arbeitsgruppe um PD Dr. Sitter, Marburg. Die klinischen Experten waren nicht an der methodischen Bewertung der Studien und der Erstellung der Evidenztabelle beteiligt.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 27 zusammengefasst.

## 11.1. Dokumentation von Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor. Erhoben wurden die Konflikterklärungen mit einem zu Beginn des Leitlinienprozesses 2009 gültigen Formblatt des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) (siehe Tabelle 26). In der Aktualisierung der Leitlinie wird die zu diesem Zeitpunkt gültige Version zur Erklärung von Interessenkonflikten des Leitlinienprogramms Onkologie verwendet werden.

Die Teilnehmer der Leitliniengruppe erhielten mit dem Versand des Formulars zur Erklärung möglicher Interessenkonflikte folgende Hinweise übermittelt:

„Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenkonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte begründen können.

Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte infrage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.“

Die Teilnehmer wurden

– insbesondere unter Hinweis auf die unten stehenden Aspekte –

1. nach finanziellen oder sonstigen Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten sowie
2. nach dem Bestehen möglicher Interessenkonflikte befragt.

Alle Beteiligten verneinten das Bestehen möglicher Interessenkonflikte.

Bei der vorliegenden Leitlinie können Interessenkonflikte im Wesentlichen nur beim Thema „Systemische Therapien“ relevant sein, da bei den anderen Themen keine Konflikte mit der Industrie vorhanden sind.

Die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind bei den systemischen Therapien extrem restriktiv.

Zum einen beschränkt sich die Anwendung systemischer Therapien auf Patienten mit Child-A-Zirrhose ohne Empfehlung einer 2nd-Line-Therapie. Damit ist die

Anwendungsempfehlung der vorliegenden Leitlinie deutlich enger als beispielsweise die Anwendungsbeschreibungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzw. des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

**Tabelle 26: Aspekte für das Bestehen möglicher Interessenkonflikte**

	<b>Aspekte für das Bestehen möglicher Interessenkonflikte</b>
<b>1</b>	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
<b>2</b>	Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
<b>3</b>	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
<b>4</b>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
<b>5</b>	Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

**Tabelle 27: Dokumentation möglicher Interessenkonflikte nach Autoren**

	<b>Fragen</b>	<b>Selbst-einschätzung</b>
<b>Autor</b>	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
Dr. Jann Arends, Klinik für Tumorbilogie, Freiburg	Nein	Nein
Prof. Dr. Peter Bartenstein, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München	Nein	Nein
Prof. Dr. Thomas Bernatik, Abteilung für Innere Medizin, Kreisklinik Ebersberg	Nein	Nein
Prof. Dr. Michael Bitzer, Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen	Nein	Nein
Prof. Dr. Ajay Chavan, Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie, Oldenburg	Nein	Nein
PD Dr. Matthias Dollinger, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm	Ja Drittmittelförderung / Berater- bzw. Gutachtertätigkeit / Vortragstätigkeit: Novartis; Drittmittelförderung / Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Roche	Nein
Prof. Dr. Dirk Domagk, Medizinische Klinik B, Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Nein	Nein
Prof. Dr. Oliver Drognitz, Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Freiburg	Nein	Nein
Prof. Dr. Markus Düx, Abteilung für Radiologie, Krankenhaus Northwest, Frankfurt/Main	Nein	Nein
PD Dr. Stefan Farkas, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg	Nein	Nein



	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
PD Dr. Gunnar Folprecht, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	Ja (Beraterhonorare Bayer, Merck, Roche/Genentech, Sanofi-Aventis; Vortragshonorare Merck, Amgen, Roche, Sanofi-Aventis; Studienprojekt Merck)	Nein
Prof. Dr. Peter R. Galle, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, JGU, Universitätsmedizin Mainz	Ja (Vorträge und Beratung für Bayer, BMS, Lilly, AZ Pharma, Jennerex, Immulone, Abbott)	Nein
Prof. Dr. Michael Geißler, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Klinikum Esslingen	Nein	Nein
Prof. Dr. Guido Gerken, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen	Nein	Nein
Prof. Dr. Tim F. Greten, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, USA	Ja 2008-2009: Honorare f. Vortrags- und Beratertätigkeit, Reiseunterstützung von Bayer, Roche, Pfizer, Falk, Merck DA, Biocompatibles, Taiho Pharmaceuticals; seit Jan. 2010 keine Zuwendungen durch pharmazeutische Industrie	Nein
Dr. Daniel Habermehl, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein
Prof. Dr. Thomas Helmberger, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Bogenhausen, München	Nein	Nein
Prof. Dr. Klaus Herfarth, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum, Heidelberg	Nein	Nein
PD Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann, Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	Ja (einzelne Vorträge zum Thema HCC-Therapie für Fa. Bayer und Sirtex)	Nein

	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
PD Dr. Martin Holtmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Bremerhaven	Nein	Nein
Prof. Dr. Peter Huppert, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Darmstadt	Nein	Nein
PD Dr. Tobias F. Jakobs, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder, München	Nein	Nein
PD Dr. Monika Keller, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein
Maria Angelika Kitzmantel, Konferenz Onkologische Krankenpflege, Klinikum rechts der Isar, München	Nein	Nein
Prof. Dr. Jürgen Klempnauer, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein
Dr. Jürgen Körber, Klinik Nahetal, Fachklinik für onkologische Rehabilitation und AHB, Bad Kreuznach	Nein	Nein
Prof. Dr. Frank Kolligs, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München	Ja Beratertätigkeit Fa. Bayer, Vorträge Fa. Sirtex	Nein
Prof. Dr. Hauke Lang, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, JGU, Universitätsmedizin Mainz	Nein	Nein
Dr. Frank Lehner, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein
Prof. Dr. Florian Lordick, Universitäres Krebszentrum, Universitätsklinikum Leipzig	Nein	Nein

	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
PD Dr. Andreas Lubienski, Radiologisches Versorgungszentrum, Minden-Löhne	Nein	Nein
Prof. Dr. Andreas H. Mahnken, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Aachen	Nein	Nein
Prof. Dr. Nisar P. Malek, Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen	Nein	Nein
Prof. Dr. Michael P. Manns, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover	Ja (Teilnahme an Studien als Investigator z.B. der Firmen Bayer, Merckle, BMS)	Nein
Prof. Dr. Markus Möhler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsmedizin der JGU Mainz	Ja (Pfizer, Roche, Bayer)	Nein
PD Dr. Christian Mönch, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum Westpfalz, Kaiserslautern	Nein	Nein
Prof. Dr. Peter Neuhaus, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Charité, Berlin	Nein	Nein
Prof. Dr. Claus Niederau, Gastroenterologie, Katholische Kliniken, Oberhausen	Nein	Nein
Prof. Dr. Matthias Ocker, Medizinisches Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität, Marburg Seit August 2012: Bayer Pharma AG, Molekulare Onkologie und translationale klinische Forschung, Berlin	Ja Wissenschaftlicher Berater: Vortragshonorare, Reisekosten- und Forschungsunterstützung durch Novartis Pharma, Pharmaceut, Virologik	Nein
Prof. Dr. Gerd Otto, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, JGU, Universitätsmedizin Mainz	Nein	Nein

	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Klinik für Radiologie, Klinikum am Gesundbrunnen, Heilbronn	Ja Honorar, Consultant's activities, Research Fonds, Principal Investigator, Bayer Global, Bayer Germany, Celon Olympus, SIRTEX, Biocompatibles BTG, Terumo, Celonova, Pharmacept, Bracco, Siemens Medical Solutions, Microsulis	Nein
Prof. Dr. Gerhard Pott, Arbeitsbereich Palliativmedizin Universitätsklinikum Münster, Nordhorn	Nein	Nein
Jutta Riemer, Patientenverband Lebertransplantierte Deutschland e.V., Bretzfeld	Nein	Nein
Ulrike Ritterbusch, Konferenz Onkologische Krankenpflege, Essen	Nein	Nein
Prof. Dr. Ernst Rummeny, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München	Nein	Nein
Prof. Dr. Peter Schirmacher, Pathologisches Institut, Universität Heidelberg	Nein	Nein
Prof. Dr. Hans J. Schlitt, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg	Nein	Nein
Prof. Dr. Klaus Schlottmann, Innere Medizin 1, Katharinen-Hospital, Unna	Ja (Kooperationsvertrag Fa. Toshiba ohne persönliche finanzielle Vorteile)	Nein
Dr. Sebastian Schmidt Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein

	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
PD Dr. Volker Schmitz, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum, Bonn	Nein	Nein
Dr. Andreas Schuler, Medizinische Klinik, Helfenstein-Klinik, Geislingen a. d. Steige	Nein	Nein
PD Dr. Henning Schulze-Bergkamen, Abteilung Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg	Ja (bezahlte Vorträge für Merck Serono GmbH, Darmstadt)	Nein
PD Dr. Daniel Seehofer, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Charité Berlin	Nein	Nein
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz, Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München	Nein	Nein
Prof. Dr. Deike Strobel, Medizinische Klinik I und Poliklinik, Universität, Erlangen-Nürnberg	Nein	Nein
Prof. Dr. Christian Stroszczynski, Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	Nein	Nein
Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Institut für Pathologie, Ruhr-Universität, Bochum	Nein	Nein
Prof. Dr. Jörg Trojan, Medizinische Klinik 1, Klinikum der Johann- Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main	Ja (Berater bzw. Gutacher für Bayer Health Care, BMS, Novartis, Roche; Autorenschaft für Bayer Health Care)	Nein
Ingo van Thiel, Deutsche Leberhilfe e.V., Köln	Nein	Nein

	Fragen	Selbst-einschätzung
Autor	Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?	Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenkonflikte?
Prof. Dr. Arndt Vogel, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein
Prof. Dr. Frank Wacker, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein
Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover	Ja (Berater- bzw. Gutachter / Autorenschaft f. Roche, Gilead, BMS, Novartis, Essex)	Nein
PD Dr. Henning Wege, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf	Nein	Nein
Dr. Arndt Weinmann, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der JGU Mainz	Ja (Teilnahme Advisory Board Bayer Health Care)	Nein
Bianka Wiebner, Deutsche Leberstiftung, Hannover	Nein	Nein
Prof. Dr. Christian Wittekind, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig	Nein	Nein
Dr. Marcus-Alexander Wörns, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der JGU Mainz	Ja (Advisory, Consulting: Bayer, Lilly; bezahlte Vorträge für Bayer, BMS, Merck)	Nein
PD Dr. Christoph J. Zech, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Universität München Seit Dezember 2012: Interventionelle Radiologie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel	Ja (bezahlte Mitarbeit im wissenschaftlichen Beirat „Liver Imaging“ von Bayer Schering Pharma; bezahlte Vorträge für Bayer Schering und Bracco Imaging über KM-verstärkte MRT der Leber)	Nein

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (Steuergruppe) .....	7
Tabelle 2: Expertengruppe Qualitätsindikatoren .....	9
Tabelle 3: Weitere beteiligte Organisationen .....	10
Tabelle 4: Experten in beratender Funktion .....	11
Tabelle 5: Zusammensetzung der Arbeitsgruppen.....	12
Tabelle 6: Zeitlicher Ablauf des Leitlinienprojektes.....	14
Tabelle 7: Übersichtstabelle zur Evidenzgrundlage der Schlüsselfragen .....	16
Tabelle 8: Quell-Leitlinien Auswahlverfahren der 11 potentiell relevanten Leitlinien .....	24
Tabelle 9: Leitlinienbewertung I.....	25
Tabelle 10: Leitlinienbewertung II.....	26
Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
Tabelle 12: Evidenztablette zu Risikofaktoren und Epidemiologie.....	32
Tabelle 13: Evidenztablette zur Diagnostik .....	43
Tabelle 14: Evidenztablette zu Resektion/Ablation/Transplantation .....	54
Tabelle 15: Evidenztablette zur Bridgingtherapie .....	69
Tabelle 16: Evidenztablette zu anjuvanten Therapien nach kurativer Therapie.....	73
Tabelle 17: Evidenztablette zu Immunsuppression nach Transplantation.....	76
Tabelle 18: Evidenztablette zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE).....	83
Tabelle 19: Evidenztablette zu klinische Subgruppen bei Sorafenib .....	88
Tabelle 20: Empfehlungsgraduierung .....	91
Tabelle 21: Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) .....	93
Tabelle 22: Darstellung der Konsensusstärke .....	96
Tabelle 23: Suchstrategie für bereits bestehende Qualitätsindikatoren.....	98
Tabelle 24: Ausschlussgründe für potentielle Qualitätsindikatoren .....	99
Tabelle 25: Kriterienkatalog für potentielle Qualitätsindikatoren .....	100
Tabelle 26: Aspekte für das Bestehen möglicher Interessenkonflikte.....	103
Tabelle 27: Dokumentation möglicher Interessenkonflikte nach Autoren .....	104

## 13. Literaturverzeichnis

1. Giovannini, M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Br J Cancer, 2001. **84 Suppl 2**: p. 74-7.
2. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference*. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
3. Ryder, S.D., *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults*. Gut, 2003. **52 Suppl 3**: p. iii1-8.
4. Van Vlierberghe, H., et al., *BASL guidelines for the surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Acta Gastroenterol Belg, 2004. **67**(1): p. 14-25.
5. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
6. Abdo, A.A., et al., *Saudi Gastroenterology Association guidelines for the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: summary of recommendations*. Ann Saudi Med, 2006. **26**(4): p. 261-5.
7. Makuuchi, M. and N. Kokudo, *Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(5): p. 828-9.
8. Kudo, M. and T. Okanoue, *Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology*. Oncology, 2007. **72 Suppl 1**: p. 2-15.
9. Parikh, P., H. Malhotra, and S. Jelic, *Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2008. **19 Suppl 2**: p. ii27-8.
10. Benson, A.B., 3rd, et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(4): p. 350-91.
11. Poon, D., et al., *Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1111-8.
12. *[Indications for hepatic transplantation -- January 19 and 20, 2005, Lyon (Palais des congres)]*. J Chir (Paris), 2005. **142**(3): p. 177-83.
13. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 13-23.
14. Claudon, M., et al., *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008*. Ultraschall Med, 2008. **29**(1): p. 28-44.
15. Brown, D.B., et al., *Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic*



- infusion for hepatic malignancy*. J Vasc Interv Radiol, 2009. 20(7 Suppl): p. S219-S226, S226 e1-10.
16. Yamazaki, S. and T. Takayama, *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence-based outcomes*. World J Gastroenterol, 2008. 14(5): p. 685-92.
  17. Boige, V., J.C. Barbare, and O. Rosmorduc, *[Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. 32(1 Pt. 1): p. 3-7.
  18. Brown DB, B.C., Weintraub JL, Bass JC, Dickey KW, Gemery JM, Klyde DP, Millward SF, Patel AA, Salem R, Selby JB Jr, Silberzweig JE, Expert Panel on Interventional Radiology, *Hepatic malignancy*. American College of Radiology (ACR), Jan 2007.
  19. Foley WD, B.R., Gay SB, Glick SN, Heiken JP, Huprich JE, Levine MS, Ros PR, Rosen MP, Shuman WP, Greene FL, Rockey DC, Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, *Liver lesion characterization*. American College of Radiology (ACR), 2006.
  20. *Radiology ACO. ACR Practice Guideline for Radioembolization with microsphere brachytherapy device (RMBD) for treatment of liver malignancies*. 2008. 2008.
  21. J. Knox, R.C., K. Chan and M. Sherman, *Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Recommendations and Evidentiary Base*. Cancer Care Ontario. CED-SOS Advice Report #7. 2008.
  22. M. Marcaccio, B.L., B. Rumble, A. Hunter et al, *Hepatic, Pancreatic, and Biliary Tract (HPB) Surgical Oncology Standards*. Cancer Care Ontario. Surgery Standards and Evidence-based Series (EBS). 17-2 Standards Special Report 2006.
  23. *National Institute for Health and Clinical Excellence NICE GUIDANCE IPG214 Microwave ablation of hepatocellular carcinoma*. 2007.
  24. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE GUIDANCE IPG2 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma*. 2003.
  25. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE GUIDANCE IPG 135 Laparoscopic liver resection*. 2005.
  26. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE GUIDANCE IPG 194 Living-donor-liver transplantation*. 2006.
  27. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE GUIDANCE IPG 298 Ex-vivo hepatic resection and reimplantation for liver cancer*. 2009.
  28. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE GUIDANCE IPG 211 Radiofrequency-assisted liver resection*. 2007.
  29. L. Crocetti, T.d.B., R. Lencioni, *Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours*. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE).
  30. *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for Diagnostic Laparoscopy* 2007.
  31. H.P. Redmond, E.A., A.D.K. Hill, *Royal College of Surgeons in Ireland. Diagnostic laparoscopy*. 2005.

32. *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Diagnostic imaging of focal hepatic lesions.* 2009.
33. Cornberg, M., et al., *The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version.* J Viral Hepat, 2008. **15 Suppl 1**: p. 1-21.
34. Sarrazin, C., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection].* Z Gastroenterol, 2010. **48(2)**: p. 289-351.
35. Plauth, M., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease.* Clin Nutr, 2006. **25(2)**: p. 285-94.
36. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology.* Clin Nutr, 2006. **25(2)**: p. 245-59.
37. Weimann, A., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation.* Clin Nutr, 2006. **25(2)**: p. 224-44.
38. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis.* Int J Cancer, 2011. **128(10)**: p. 2436-43.
39. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2010. **51(6)**: p. 1972-8.
40. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 2003. **348(17)**: p. 1625-38.
41. Angelico, F., et al., *Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005166.
42. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2010. **52(1)**: p. 79-104.
43. Nkontchou, G., et al., *Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis.* J Hepatol, 2010. **53(5)**: p. 827-33.
44. Donadon, V., et al., *Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease.* Liver Int, 2010. **30(5)**: p. 750-8.
45. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study.* Am J Gastroenterol, 2012. **107(1)**: p. 46-52.
46. Khalili, K., et al., *Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization.* J Hepatol, 2011. **54(4)**: p. 723-8.
47. Kim, J.E., et al., *Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196(6)**: p. W758-65.

48. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
49. Sangiovanni, A., et al., *The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Gut, 2010. **59**(5): p. 638-44.
50. Baek, C.K., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT*. Clin Radiol, 2012. **67**(2): p. 148-56.
51. Addley, H.C., et al., *Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation*. Clin Radiol, 2011. **66**(4): p. 349-56.
52. Burrel, M., et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. Hepatology, 2003. **38**(4): p. 1034-42.
53. Colli, A., et al., *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 513-23.
54. Herszenyi, L., et al., *Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology*. Ital J Gastroenterol, 1995. **27**(9): p. 473-8.
55. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2001. **35**(2): p. 254-8.
56. Wang, P., et al., *Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 541-6.
57. Caturelli, E., et al., *Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen*. Dig Dis Sci, 1996. **41**(12): p. 2326-31.
58. Leoni, S., et al., *The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 599-609.
59. Sheu, J.C., et al., *Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications*. Gastroenterology, 1985. **89**(2): p. 259-66.
60. Yamakado, K., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 260-6.
61. Peng, Z.W., et al., *Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial*. Radiology, 2012. **262**(2): p. 689-700.

62. Chua, T.C., et al., *Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2010. **30**(2): p. 166-74.
63. Kim, J.H., et al., *Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1624-9.
64. Morimoto, M., et al., *Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization*. Cancer, 2010. **116**(23): p. 5452-60.
65. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?* Radiology, 2009. **252**(3): p. 905-13.
66. Ferrari, F.S., et al., *Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results*. Radiol Med, 2007. **112**(3): p. 377-93.
67. Ohmoto, K., et al., *Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 223-7.
68. Ikeda, M., et al., *Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study*. Jpn J Clin Oncol, 2001. **31**(7): p. 322-6.
69. Lencioni, R.A., et al., *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection*. Radiology, 2003. **228**(1): p. 235-40.
70. Lin, S.M., et al., *Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less*. Gut, 2005. **54**(8): p. 1151-6.
71. Shiina, S., et al., *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 122-30.
72. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial*. Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(6): p. 727-35.
73. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 514-24.
74. Mazzaferro, V., et al., *Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study*. Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 900-9.

75. Pompili, M., et al., *Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence*. Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1117-26.
76. Wong, L.L., et al., *Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers*. Clin Transplant, 2004. **18**(3): p. 227-34.
77. Yao, F.Y., et al., *Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 819-27.
78. Graziadei, I.W., et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 557-63.
79. Majno, P.E., et al., *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 688-701; discussion 701-3.
80. Millonig, G., et al., *Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2007. **13**(2): p. 272-9.
81. Otto, G., et al., *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2006. **12**(8): p. 1260-7.
82. Chapman, W.C., et al., *Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation*. Ann Surg, 2008. **248**(4): p. 617-25.
83. Fisher, R.A., et al., *Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list*. Clin Transplant, 2004. **18**(5): p. 502-12.
84. Shen, Y.C., et al., *Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach*. J Hepatol, 2010. **52**(6): p. 889-94.
85. Breitenstein, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis*. Br J Surg, 2009. **96**(9): p. 975-81.
86. Mazzaferro, V., et al., *Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis*. Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1543-54.
87. Ji, J., et al., *MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(15): p. 1437-47.
88. Zimmerman, M.A., et al., *Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 3276-80.



89. Zimmerman, M.A., et al., *Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience*. Transpl Int, 2007. **20**(9): p. 747-53.
90. Toso, C., et al., *De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects*. Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1162-8.
91. Chinnakotla, S., et al., *Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1834-42.
92. Vivarelli, M., et al., *Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience*. Transplant Proc, 2010. **42**(7): p. 2579-84.
93. Toso, C., et al., *Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1237-43.
94. Kneteman, N.M., et al., *Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2004. **10**(10): p. 1301-11.
95. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
96. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
97. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 6-25.
98. Worns, M.A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(5): p. 489-95.
99. Schutte, K., et al., *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis*. Digestion, 2011. **83**(4): p. 275-82.
100. Miller, A.A., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1800-5.
101. Yau, T., et al., *Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response*. Cancer, 2009. **115**(2): p. 428-36.
102. Shim, J.H., et al., *Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(4): p. 617-25.
103. Pinter, M., et al., *Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(8): p. 949-59.

104. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 25-34.
105. Kim, J.E., et al., *Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function*. Cancer Chemother Pharmacol, 2011. **68**(5): p. 1285-90.
106. Hollebecque, A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(10): p. 1193-201.
107. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
108. Ozenne, V., et al., *Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(9): p. 1106-10.
109. Abou-Alfa, G.K., et al., *Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis*. Gastrointest Cancer Res, 2011. **4**(2): p. 40-4.
110. Pinter, M., et al., *Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis*. Oncologist, 2009. **14**(1): p. 70-6.
111. Iavarone, M., et al., *Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy*. Hepatology, 2011. **54**(6): p. 2055-63.
112. Hoffmann, J.C., et al., *[Methodological basis for the development of consensus recommendations]*. Z Gastroenterol, 2004. **42**(9): p. 984-6.
113. Higashi, T., et al., *Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry*. Hepatol Res, 2011. **41**(12): p. 1208-1215.